مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية المجلد: (41) العدد: 2 (2025) الصفحات: (116-127)

صياغة و تقييم في الزجاج لمضغوطات قابلة للتفتّت فمويّاً من الفوروسيمايد محضرة بطريقة الضغط المباشر

جورج راشد[1*] **أنطون اللحام**[2]

[1*] طالب ماجستير في الصيدلة الصناعية، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

[2] دكتوراة في الصيدلة الحيوية، مدرّس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

الملخص:

يعدّ الفوروسيمايد من مدرات العروة المستخدمة بشكل واسع في علاج الوذمات المرافقة لقصور القلب الاحتقاني والوذمة الرئوية وغيرها من الأمراض القلبية، يوجد عدة أشكال صيدلانية للفوروسيمايد تجارياً منها المضغوطات والحقن والشرابات الفموية. يهدف هذا البحث إلى صياغة الفوروسيمايد بشكل مضغوطات قابلة للتفتت فموياً (Oral Disintegrating Tablets (ODT وذلك للمرضى اللذين يعانون من صعوبة في البلع أو بهدف زيادة سرعة التأثير مقارنة بالمضغوطات العادية أو التغلب على الطعم غير المستساغ للشرابات. تم تحضير عدة صيغ لمضغوطات الفوروسيمايد القابلة للتفتّت في الفم استعمل فيها نوعين من المفتتات الفائقة (كروس كارميللوز الصوديوم، غليكولات النشاء الصودية (Primojelوبنسب مختلفة، تم إجراء الفحوص الفيزيائية على الصيغ الناتجة وإجراء فحص الذوبان الذي أظهر تحرر كمية كبيرة من المادة الفعالة في الدقيقة الأولى وأظهرت النتائج أن الصيغة الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم بنسبة 3% كانت تعطي أفضل تحرر للمادة الفعالة في فحص الذوبان مما سينعكس على التوافر الحيوي ومنه على سرعة التأثير الدوائي للفوروسيمايد.

الكلمات المفتاحية: مضغوطات قابلة للتفتّت في الفم، فوروسيمايد، فحص الذوبان.

تاريخ الإيداع: 2022/4/25 تاريخ القبول:2022/7/4

حقوق النشر: جامعة دمشق – سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب **CC BY-NC-SA**

ISSN: 2789-7214 (online)

http://journal.damascusuniversity.edu.sy

Formulation and in-vitro Evaluation of Orally Disintegrating Tablet of Furosemide Prepared by direct compression.

George Rashed[*1] Antoun Laham[2]

[*1]MSc student in Industrial pharmacy, Department of pharmaceutics and pharmaceutical technology, faculty of pharmacy, Damascus university.
[2]PhD in Biopharmacy, Prof. in Department of pharmaceutics and pharmaceutical technology, faculty of pharmacy, Damascus university.

Abstract:

Furosemide is a loop diuretic widely used in the treatment of edema associated with congestive heart failure, pulmonary edema and other cardiac diseases. There are several commercial forms of furosemide, including tablets, injections and oral syrups. This research aims to formulate furosemide in the form of Oral Disintegrating Tablets (ODT) for patients who have difficulty swallowing or to increase the speed of the effect compared to normal tablets or to overcome the unpleasant taste of the syrups. Several formulations of oral dispersible furosemide tablets have been prepared in which two types of super disintegrants Croscarmellose Sodium, Sodium Starch Glycolate (Primojel) and in different percentage were used.

Physical examinations were performed on the resulting formulations and a dissolution test was applied, which showed the release of a large amount of the active pharmaceutical ingredient in the first minute. The results showed that the formula containing 3% Croscarmellose Sodium gave the best release of the Furosemide in the dissolution test, which will be reflected in the bioavailability and on the pharmacological effect of furosemide.

Keywords: Oral Disintegrating Tablets, Furosemide, Dissolution Test.

Submitted: 25/4/2022 Accepted: 4/7/2022
Copyright: Damascus University Syria.
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدمة Introduction:

يعتبر طريق الإعطاء عبر الفم من أكثر الطرق شيوعاً لعدد من الأشكال الصيدلانية كالمضغوطات والكبسولات والمحاليل والمعلّقات والمستحلبات، لكونها تزيد من مطاوعة المريض، بالإضافة إلى سهولة الاستخدام والمأمونية (Valleri *et al*; 2004). في المقابل يعدّ عسر البلع Dysphagia من أهم المشاكل التي تواجه المرضى عند تناول المضغوطات والكبسولات، حيث تُقدر نسبة انتشار هذه المشكلة بحوالي 35% من السكان (Bhadkwade *et al*; 2013)، ولا تنحصر بفئة عمرية معينة، ولكنها أكثر ملاحظةً عند المسنين حيث تتراجع معظم القدرات الفيزيائية والفيزيولوجية مع التقدم بالعمر، وعند الأطفال الذين لم يتطور لديهم الجهاز العصبي أو العضلي بشكل كامل(Jacob *et al.*, 2009). كما يواجه عسر البلع المرضى الملازمين للفراش والمرضى المصابين بأمراض نفسية أو الذين يعانون من الغثيان والإقياء أو نوبات حادة من السعال. يؤدي عسر البلع إلى صعوبة في تناول الأدوية، وبالتالي الوصول إلى نظام علاجي غير فعال نتيجة عدم المطاوعة (Seager, 1998).

كنتيجة لهذه المشكلة، ظهرت الحاجة إلى تطوير أشكال فموية سهلة التناول، ومن أهم هذه الأشكال المضغوطات سريعة التفتّت في الفم ODTs. تعرف المضغوطات سريعة التفتّت في الفم بأنها أشكال صيدلانية صلبة تتفتّت أو تنحل خلال ثوانٍ بعد وضعها على اللسان دون الحاجة إلى تناول الماء معها (FDA, 2008) تجمع هذه المضغوطات بين ميزات الأشكال الصيدلانية الصلبة والسائلة (Seager, 1998). حيث تتميز بثبات الشكل الجرعي وموحودية الجرعة Dosage uniformity وسهولة التصنيع والتطبيق وحجم العبوات الصغير من جهة، وسهولة التناول والبلع دون التعرض لخطر الاختناق من جهة أخرى. يشكل المرضى الموضوعون على حميات محددة السوائل والمرضى المسافرون والمرضى الذين يفضلون الأشكال سهلة التناول فئة أخرى تستفيد من ميزات هذا الشكل الصيدلاني (Battu *et al.*, 2007). أما من وجهة نظر صيدلانية، فيقدم تطوير هذا النوع من الأشكال فرصة لإطالة فترة براءة الاختراع لدواء موجود مسبقاً Patent life extension (Bhadkwade *et al.*, 2013). ومن وجهة نظر صيدلانية حيوية عندما تتفتّت المضغوطات في الفم فإنها تعطي الفرصة لامتصاص لدواء عبر المخاطية الفموية ومخاطية المري والمعدة، وبالتالي من الممكن الحصول على بدء تأثير أسرع، كما أنها تجنب جزءاً من الدواء تأثير العبور الأول First pass effect، وبالتالي من الممكن زيادة التوافر الحيوي لبعض الأدوية بتطوير هذه الأشكال (Fu *et al.*, 2004) وعليه يهدف هذا البحث إلى دراسة عدّة صيغ من مضغوطات الفوروسيمايد القابلة للتفتّت فموياً باستخدام نوعين من المفتتات الفائقة وإجراء الفحوص الدستورية اللازمة ودراسة مرتسمات تحرر المادة الفعالة في الزجاج لتحديد الصيغة الأفضل على مستوى التصنيع الدوائي وتحرر المادة الفعالة.

المواد والطرائق Materials and Methods:

المواد المستخدمة:

فوروسيمايد Furosemide (HEM Deep Organics PVT.LTD, India)، غليكولات النشاء الصودية Sodium starch glycolate (DMV-Fonterra Excipients, Germany)، كروس كارميللوز الصوديوم Croscarmellose Na (JRS Pharma, Nandasan, India)، السلولوز مجهري التبلور Cellulose micro crystalline PH102 PH102 (MING TAI PVT.LTD, China)، ستيئريل فومارت

الصـوديوم Sodium stearyl fumarate (PANVO Organics PVT.LTD, India)، أسـبارتام Aspartame (Nitika Pharmaceutical Specialties PVT.LTD, India).

الطرائق Methods :

تحضير مختلف الصيغ المقترحة للمضغوطات سريعة التفتت في الفم

تمّ في البداية تحضير مضغوطات غُفَل (placebo) بهدف تحديد النسبة المثلى لكل من العاملين المفتتين المستخدمين. تمّ الاختيار تبعاً للشروط التي أعطت أقل زمن تفتت. حيث استُعملت غليكولات النشاء الصودية وكروس كارميللوز الصوديوم كعوامل مفتتّة، والسلولوز مجهري التبلور Ph102 كممدد وعامل رابط جاف.

استُخدم فومارات شمعات الصوديوم كعامل مزلق (lubricant)، كما استخدم الأسبارتام كعامل محلي في الصيغة. (handbook of pharmaceutical exipients, 2009)

طريقة التحضير:

تم تحضير مضغوطات سريعة التفتت في الفم من الفوروسيمايد بعيار 40 ملغ بطريقة الضغط المباشر. يوضح الجدول 1 تركيب مختلف الصيغ المُحضرة وفق رمز كل منها.

في البداية تمّ نخل المساحيق المذكورة سابقاً عبر منخل #60 للحفاظ على تجانس أبعاد الأجزاء، ثمّ وزن كل مسحوق على حدة بدقة باستخدام ميزان حساس (Sartorius GP 2102, Germany). تمّ مزج المادة الفعالة مع العامل المفتت (غليكولات النشاء الصودية أوكروس كارميللوز الصوديوم) والعامل الممدد (السلولوز مجهري التبلور Ph102) في كيس من بولي إثيلين لمدة 10 دقائق. أُضيفت بعدها فومارات شمعات الصوديوم والأسبارتام بعد تمريرها بمنخل #80، ومُزجت مع المزيج البدئي لمدة دقيقتين.

ضُغط المزيج الناتج باستخدام آلة ضغط مخبرية وحيدة المكبس من نوع (ERWEKA EK0 GmbH, Germany)، وذات مكبس ضغط دائري المقطع، ذو وجه مستوي، وحجرة قطرها 12 ملم.

الجدول(1): مكونات الصيغ الست المحضرة، والنسبة المئوية لكل مكوّن.

المكوّن	F1	F2	F3	F4	F5	F6
فوروسيمايد	%13.33	%13.33	%13.33	%13.33	%13.33	%13.33
كروس كارميللوز الصوديوم	2%	%3	%4	–	–	–
غليكولات النشاء الصودية	–	–	–	%3	%4	%5
السلولوز مجهري التبلور PH102	83.1%	82.1%	81.1%	82.1%	81.1%	80.1%
أسبارتام	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
فومارات شمعات الصوديوم	1%	1%	1%	1%	1%	1%

الصيغ F1←F3: تحوي نسباً متغايرة (2–3–4%) من كروس كارميللوز الصوديوم، مع السلولوز مجهري التبلور PH102 كعامل ممدد.

الصيغ F4←F6: تحوي نسباً متغايرة (3–4–5%) من غليكولات النشاء الصودية، مع السلولوز مجهري التبلور PH102 كعامل ممدد.

تحضير المحلول العياري والمسح الطيفي للفوروسيمايد

تم مسح المادة الفعّالة الفوروسيمايد بواسطة جهاز مقياس الطيف الضوئي في المجال المرئي وفوق البنفسجي (pg instuments UV-VIS Spectrophotometer T80+, UK)، ضمن مجال 200– 400 نانومتر وذلك باستخدام وسط الانحلال (دارئة فسفاتية pH 5.8) في تحضير محلول العينة المطلوبة من أجل تحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي λmax.

للتحقق من خطيّة طريقة استخدام مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية لقياس تركيز الفوروسيمايد في وسط الانحلال المستخدم تمّ تحضير سلسلة عياريّة من المادة الفعالة الفوروسيمايد والمُحضَّر باستعمال دارئة فسفاتية pH 5.8.

إجراء الفحوص الفيزيائية:

اختبار اختلاف الوزن Weight Variation Test

أُجري هذا الفحص وفق دستور الأدوية الأمريكي، حيث تمّ انتقاء 20 مضغوطة بصورة عشوائية من كل صيغة، وُزنت المضغوطات إفرادياً باستخدام ميزان حساس (Sartorius GP 2102, Germany) بدقة تعادل 0.01 غ ثم حُسب المتوسط والانحراف المعياري والفرق بين وزن كل مضغوطة والوزن المتوسط.

وزن المضغوطات كان 300 ملغ وعليه تكون حسب دستور الأدوية الأميركي (USP43-NF38) النسبة المسموحة للانحراف المعياري 7.5%. ("The United States Pharmacopoeia," 2020)

اختبار القساوة والقطر Hardness and Diameter Test

تم قياس القساوة والقطر لعينات مؤلفة من 6 مضغوطات من كل صيغة من الصيغ المُحضرة باستخدام مقياس القساوة والقطر (ERWEKA TBH 300 S).

من الصعب تحقيق قساوة عالية في هذا النوع من الأقراص ويعود ذلك إلى الطرق والسواغات المُستخدمة في تحضيرها والتي تهدف بالدرجة الأولى إلى تحقيق تفتت سريع، لذا يُطلب أن تكون القساوة بالحدود الدنيا المقبولة كي لا تؤثر سلباً على سرعة التفتت وتقاس بأجهزة القساوة التقليدية.(Rangasamy, 2009)

اختبار الهشاشة Friability Test

وهو فحص دستوري حيث تمّ قياس النسبة المئوية لهشاشة المضغوطات المحضرة باستخدام مقياس الهشاشة (ERWEKA TAR 20- GmbH). حيث تمّ الاختبار بوزن 20 مضغوطة ثم وضعها داخل أسطوانة الجهاز. شُغل الجهاز بسرعة 25 دورة / دقيقة ولمدة 4 دقائق

$$\text{الهشاشة \%} = 100 * \frac{Wb - Wa}{Wb}$$

Wb: وزن المضغوطات قبل الاختبار،

Wa: وزن المضغوطات بعد الاختبار.

تكون المضغوطات مقبولة دستورياً ما لم تتجاوز قيمة الهشاشة (1%) وتسمح بعض المراجع بقيمة تصل لـ 1.5% بالنسبة للمضغوطات سريعة التفتت في الفم.(Swarbrick J., 2007)

أيضاً تُعدّ الهشاشة المقبولة صعبة التحقيق في الأقراص سريعة التفتت في الفم لأن التقنيات المستعملة في تحضيرها تزيد من هشاشة هذه الأقراص.(Rangasamy, 2009)

مقايسة المضغوطات Tablets Assay

حيث تمّ أخذ 10 مضغوطات من كل صيغة وسحقها، ثمّ أُخذت عينة مكافئة لـ 40 ملغ من الفوروسيمايد وحُلّت بدارئة فسفاتية pH 5.8 في بالون معاير سعة 100 مل بالاستعانة بالأمواج فوق الصوتية وأُكمل الحجم حتى خط العيار، بعدها تمّ ترشيح المحلول الناتج وأُخذ منه 1 مل في بالون معاير سعة 25 مل وأُكمل الحجم حتى 25 مل باستعمال الدارئة الفسفاتية. تمت مقايسة كمية المادة الفعالة في المحلول النهائي من خلال أخذ عينة وقياس امتصاصها باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 274 نانومتر وذلك حسب دستور الأدوية الأميركي (USP43-NF38).

اختبار زمن التفتت في الزجاج In-vitro Disintegration Test

أُجري الفحص على 6 مضغوطات من كل صيغة، حيث أُخذت كل مضغوطة ووضعت في أنبوب زجاجي سعة 10 مل وحاوي على 2 مل من الماء المقطر بحرارة 25°م، سُجّل الزمن اللازم لتفتت المضغوطة بشكل كامل باستعمال مؤقت(Battu *et al.*, 2007).

يُعد زمن التفتت من أهمّ المعايير الواجب ضبطها في الأقراص سريعة التفتت في الفم، ويكون الهدف الأساسي أن تتفتت هذه الأقراص خلال فترة لا تتجاوز الدقيقة الواحدة. توصي دساتير الأدوية بتطبيق فحص التفتت المُتَّبع للأقراص التقليدية، ولكن فعلياً لايمكن لهذا الفحص إعطاء تقدير حقيقي أو قدرة تمييزية بين أزمنة تفتت الأقراص المختلفة المُعدة للتفتت في الفم، وذلك لاختلاف شروطه عن شروط العضوية بشكل كبير من حيث الوسط المستخدم وحجمه وسرعة الدوران. (Brniak *et al.*, 2015; Hooper 2016)

اختبار زمن التبلل Wetting Time Test

يُعدّ زمن التبلل من العوامل الهامة جداً في الأقراص سريعة التفتت في الفم حيث يعطي فكرة عن خواص التفتت للأقراص المُحضرة، ويشير زمن التبلل الأقصر عادةً إلى زمن تفتت أقصر.(Rangasamy, 2009)

وُضعت 5 أوراق ترشيح في طبق بتري ذي قطر 10 سم، وأُضيف إلى الطبق 10 مل من الماء المقطر ثم وضعت المضغوطة على سطح ورق الترشيح، وسُجّل الزمن اللازم لوصول الماء إلى سطح المضغوطة وتبللها بشكل كامل باستعمال مؤقت. تمت إعادة الاختبار على 6 مضغوطات من كل صيغة.

وُزنت كل مضغوطة قبل وبعد الاختبار لحساب نسبة امتصاص الماء (R) وذلك وفق المعادلة

$$R\ (\%) = 100 \times (Wa-Wb) / Wb$$

Wa: وزن المضغوطة بعد التبلل،

Wb: وزن المضغوطة قبل التبلل.(Battu *et al.*, 2007)

دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج In-vitro Dissolution Test

وهو فحص دستوري حيث تمّ اختبار الذوبان للصيغ في 900 مل من وسط دارئة فسفاتية pH 5.8 باستخدام جهاز الذوبان (ERWEKA DT- GmbH, Germany) رقم II (Apparatus II)، بسرعة دوران 50 دورة / دقيقة، ودرجة حرارة 37±0.5°م(USP43-NF38).

ثم تمّ تحديد كمية الفوروسيمايد المتحررة خلال الزمن بسحب عينات حجمها 5 مل عند فواصل زمنية متتالية (15ثا–45ثا–1د–2د–3د–5د–7.5د–10د–15د–20د–30د) وترشيحها عبر مراشح ميكرونية 0.45 ميكرون تم التركيز على الدقيقة الأولى من الزمن كونها هي التي تهمنا بشكل أساسي عند دراسة تحرر

المادة الفعالة من الأقراص القابلة للتفتت في الفم وأُجريت الدراسة على 6 مضغوطات من كل صيغة من الصيغ.

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تمّ إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One Way ANOVA) باستخدام البرنامج الإحصائي (IBM® SPSS® Statistics, version 25)لمقارنة أزمنة تفتت الصيغ المحضرة والنسبة المئوية المتحررة من الفوروسيمايد في الفواصل الزمنية المدروسة خلال فحص الذوبان، مع اتباعه باختبار (Tukey's HSD).

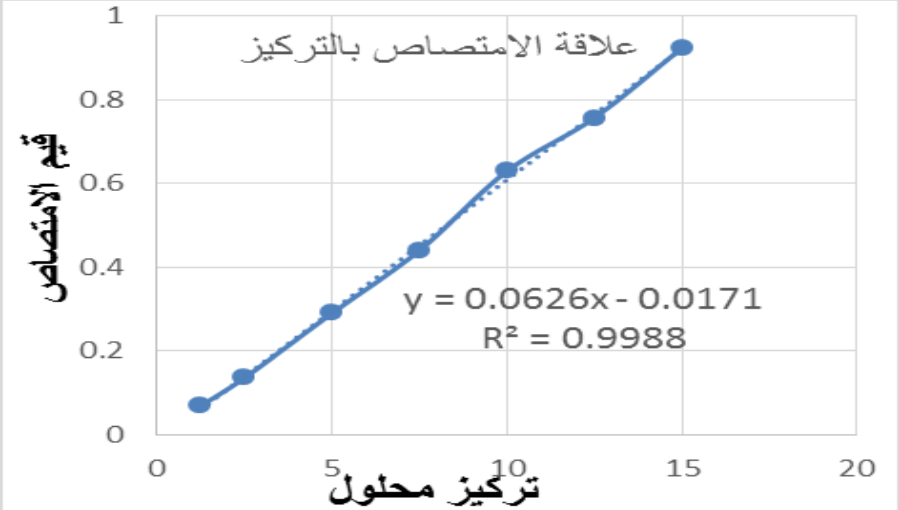
تُقارن F المحسوبة مع F الجدولية وتُفسر النتيجة كما يلي:

F المحسوبة < F الجدولية أو $P > 0.05$: لا يوجد فرق جوهري معتد به إحصائياً في زمن التفتت أو النسبة المئوية المتحررة من الصيغ المدروسة وذلك عند كل نقطة زمنية مدروسة.

F المحسوبة > F الجدولية أو $P < 0.05$: يوجد فرق جوهري معتد به إحصائياً في زمن التفتت أو النسبة المئوية المتحررة من الصيغ المدروسة وذلك عند كل نقطة زمنية مدروسة.

النتائج والمناقشة Results and discussion

لوحظ في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمادة الفوروسيمايد وجود قمة امتصاص عند 277 نانومتر.



الشكل 1: المنحني العياري لمادة الفوروسيمايد في وسط دارئة فسفاتية 5.8 pH

نستنتج أن طريقة المقايسة خطيّة للفوروسيمايد ضمن وسط الانحلال المستخدم، حيث أن معامل الارتباط R2=0.999 .

اختبار اختلاف الوزن Weight Variation Test

ولقد أظهرت جميع الصيغ المدروسة نتائج مقبولة وكانت جميع الأوزان ضمن الحدود الدستورية، حيث كان الوزن يتراوح مابين (289.4-314.7) ملغ.

اختبار القساوة والقطر Hardness and Diameter Test

تمّ ضبط آلة الضغط بحيث تتراوح قساوة المضغوطات الناتجة بين (30– 40 نيوتن). أظهرت جميع الصيغ المدروسة قيم قساوة تتراوح ما بين (32.7–38.4 نيوتن).

تراوح قطر المضغوطات المحضرة في هذه الدراسة بين (13.98–14.02ملم) مع العلم أن قطر مكبس آلة الضغط المستخدم (12 ملم).

اختبار الهشاشة Friability Test

جميع قيم الهشاشة تراوحت بين (0.49%) و (0.54%) وجميعها ضمن القيم المقبولة دستورياً (<1%).

مقايسة المضغوطات Tablets Assay

بالنسبة لنتائج اختبار مقايسة المادة الفعالة الفوروسيمايد في صيغ المضغوطات، فإن نسبة المادة الفعالة قد تراوحت مابين (91.5%–95.6%) وهي ضمن الحدود الدستورية التي نص عليها دستور الأدوية الأمريكي (USP43-NF38) 90–110%.

اختباري زمن التفتّت في الزجاج وزمن التبلّل In-Vitro Disintegration Test&Wetting Time Test

أبدت الصيغ المختلفة المحضرة تفاوتاً كبيرة بزمن التفتت حيث تراوحت قيم زمن التفتت ما بين (4.2–8.3) ثانية للصيغ المحضرة. أعطت غليكولات النشاء الصودية أقل زمن تفتت عند استخدامها بنسبة 3%، بينما كانت النسبة من كروس كارميللوز الصوديوم التي أعطت أقل زمن تفتت 2%.

تراوحت أزمنة التبلل للصيغ المحضرة بين (4.7–11.5) ثانية. لوحظ وجود ارتباط واضح بين زمني التفتت والتبلل لكافة الصيغ المحضرة كما هو موضح في الشكل2. (Hooper *et al.*, 2016)

الشكل(2): العلاقة بين زمني التفتت والتبلل.

دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج In-Vitro Dissolution Test

تمت دراسة منحني الانحلال للمضغوطات المحضرة لدراسة تأثير تغيير نوع العامل المفتت على تحرر الفوروسيمايد من المضغوطات وذلك خلال 30 دقيقة ضمن وسط من دارئة فسفاتية pH 5.8 كما تمت دراسة تحرر الشكل الصيدلاني المسوق تجارياً للفوروسيمايد بشكل مضغوطات عادية تحت اسم ®Lasix بعيار 40ملغ المصنع من قبل الشركة العالمية للصناعات الدوائية_يونيفارما في سوريا وذلك من أجل مقارنة الصيغ التي تم تحضيرها بشكل مضغوطات قابلة للتفتت بالفم معها وتمّ تسجيل النتائج في الجدول 2.

الجدول (2): قيم النسب المئوية المتحررة من المادة الفعالة مع الزمن

الزمن (دقيقة)	النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة (%)						
	Lasix®	F1	F2	F3	F4	F5	F6
0.25	10.4 ± 0.51^{a}	21.5 ± 0.81^{b}	24.7 ± 1.11^{c}	25.2 ± 0.46^{c}	33.4 ± 0.78^{d}	35.2 ± 0.53^{d}	35.6 ± 1.51^{d}
0.75	11.1 ± 0.83^{a}	68.5 ± 0.89^{b}	83.2 ± 1.15^{c}	83.9 ± 0.60^{c}	37.7 ± 1.23^{d}	42.1 ± 2.79^{e}	42.5 ± 0.60^{e}
1	13.6 ± 1.01^{a}	76.4 ± 1.04^{b}	$87.3 \pm 0.79^{c, e}$	87.8 ± 1.24^{c}	82.3 ± 0.60^{d}	$84.5 \pm 1.30^{d, e}$	$84.8 \pm 1.21^{d, e}$
2	24.1 ± 1.43^{a}	88.1 ± 0.89^{b}	94.5 ± 1.73^{c}	94.4 ± 1.08^{c}	84.4 ± 1.61^{b}	87.6 ± 1.30^{b}	787.7 ± 2.02^{b}
3	42.4 ± 0.97^{a}	94.7 ± 0.70^{b}	95.2 ± 0.92^{b}	96.1 ± 0.36^{b}	86.2 ± 1.15^{c}	88.5 ± 0.95^{c}	89.4 ± 2.19^{c}
5	44.9 ± 1.21^{a}	$95.2 \pm 0.20^{b, c}$	97.0 ± 1.11^{c}	97.2 ± 0.98^{c}	87.7 ± 1.42^{d}	92.1 ± 1.48^{b}	92.4 ± 1.56^{b}
10	71.5 ± 0.62^{a}	$97.7 \pm 1.15^{b, c}$	98.3 ± 1.18^{b}	98.4 ± 0.87^{b}	94.9 ± 1.65^{c}	$96.3 \pm 0.72^{b, c}$	$96.2 \pm 0.53^{b, c}$
15	87.7 ± 1.77^{a}	$98.4 \pm 0.72^{b, c}$	98.8 ± 1.01^{b}	99.1 ± 0.60^{b}	95.7 ± 2.08^{c}	$97.4 \pm 0.57^{b, c}$	$97.8 \pm 1.01^{b, c}$
20	99.5 ± 0.88^{a}	98.7 ± 0.70^{a}	99.4 ± 0.70^{a}	99.5 ± 0.53^{a}	97.8 ± 2.02^{a}	98.1 ± 0.96^{a}	98.6 ± 0.89^{a}
30	100.2 ± 0.54^{a}	101.2 ± 2.17^{a}	99.8 ± 0.61^{a}	101 ± 2.25^{a}	99.7 ± 0.56^{a}	99.6 ± 0.52^{a}	100.1 ± 1.40^{a}

تعبر كل قيمة في الجدول عن المتوسط الحسابي mean ± SD (n=3)، وتشير الأحرف المتشابهة للمتوسطات ضمن نفس الصف إلى عدم معنوية الفروق إحصائياً بواسطة اختبار Tukey (P>0.05).

التحليل الإحصائي

بدايةً نلاحظ وجود فروق إحصائية بين جميع الصيغ المحضرة بشكل ODT عن الشكل الصيدلاني المسوق تجارياً ®Lasix.

نلاحظ عند الزمن 15 ثانية أن الصيغ الحاوية على البريموحيل كمفتت فائق أبدت تحرر أفضل للمادة الفعالة مقارنةً بالصيغ الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم كمفتت فائق.

ولكن عند الزمن 45 ثانية أظهرت الصيغ الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم كمفتت فائق تحرر أفضل بشكل ملحوظ للفوروسيمايد من تلك الصيغ الحاوية على البريموجيل، حيث بلغت نسبة تحرر المادة الفعالة في الصيغ الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم عند الثانية 45 حوالي 84% خاصةً في الصيغتين F2 و F3.

عند الزمن 1 دقيقة نلاحظ وجود تقارب بتحرر المادة الفعالة من الصيغ الستة مع وجود فروقات إحصائية فيما بينها حيث كان التحرر أفضل في الصيغتين F2 و F3 ليستمرا بازدياد نسبة التحرر للمادة الفعالة عن باقي الصيغ في النقطة الزمنية 2 دقيقة.

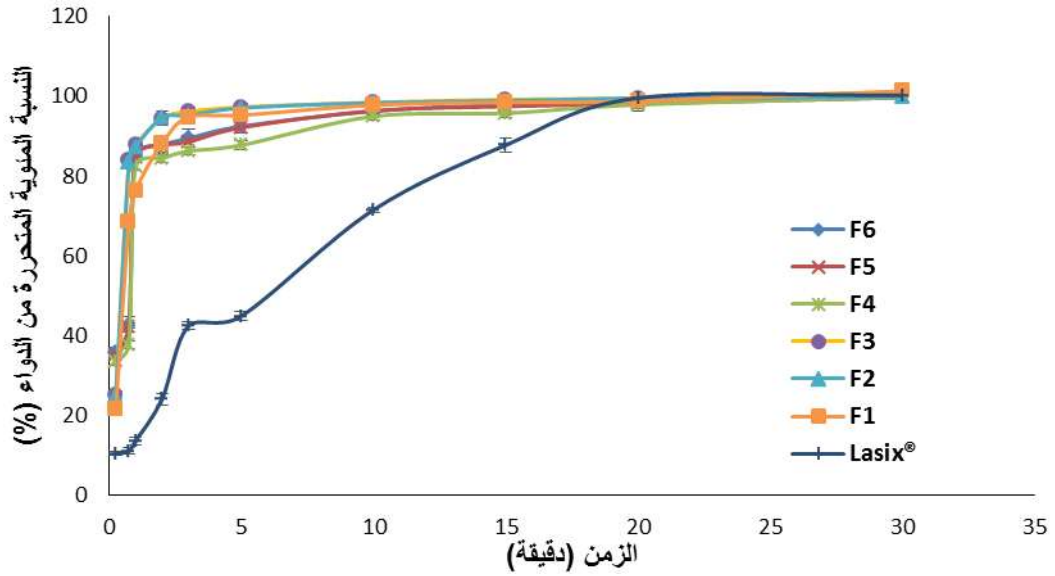
عند النقطة الزمنية 3 دقيقة من الاختبار نلاحظ تقارب نسبة التحرر بين الصيغ الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم وكانت أفضل من الصيغ الحاوية على البريموجيل، واستمرت الصيغ الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم بازدياد نسبة التحرر عند الدقيقة 5 و 10 من الاختبار بفارق إحصائي عن تلك الصيغ الحاوية على البريموجيل.

لتتساوى جميع الصيغ بنسبة المادة الفعالة المتحررة منها عند الدقيقة 20 و 30 من الاختبار وهذا مفسر بتحرر كل المادة الفعالة بعد مرور هذا الزمن.

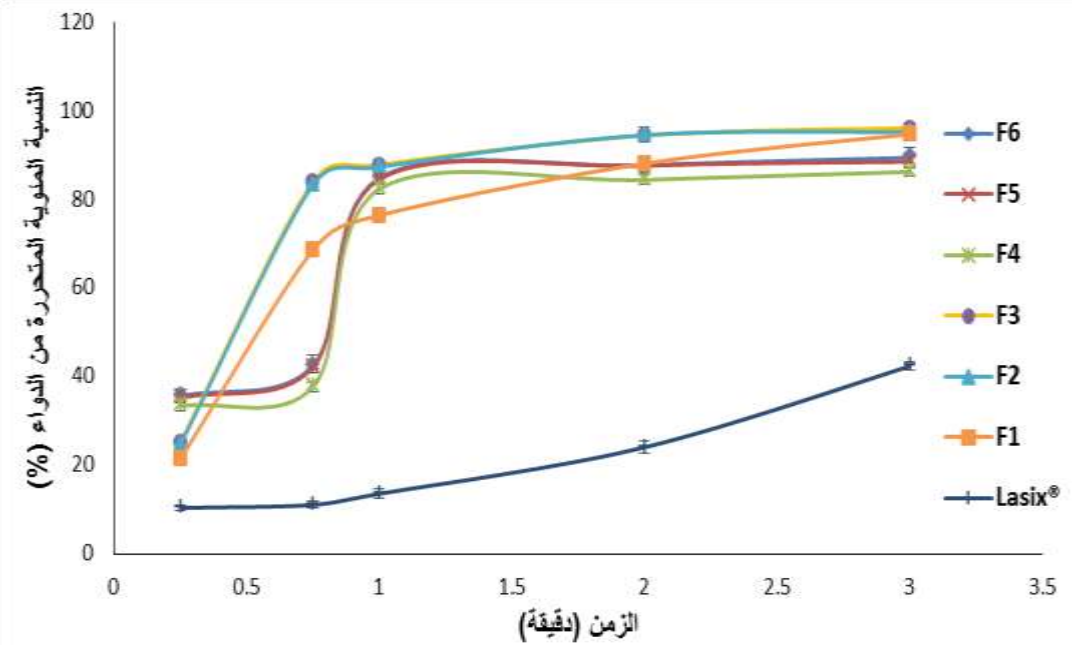
وعليه نلاحظ أن الصيغتين الحاويتين على كروس كارميللوز الصوديوم كمفتت فائق بنسبة 3% و4% منه أظهرتا تحرر أفضل للمادة الفعالة وخاصةً عند النقط الزمنية الأولى حيث حققتا الهدف الصيدلاني المطلوب من تصنيع الفوروسيمايد بشكل مضغوطات قابلة للتفتت في الفم وهذا مايمكن تفسيه من آلية عمل كروس كارميللوز الصوديوم كمفتت فائق بآليتي الانتباج والعبور الذي لعب دوراً هاماً في دخول وسط الذوبان ضمن أقنية المفتت في المضغوطة وتشكيله قوة ضغط ساهمت في تفتتها السريع بينما البريموجيل يعمل فقط بآلية الانتباج، مع ملاحظة أنه لا داعي إحصائياً لوضع المفتت كروس كارميللوز الصوديوم بنسبة 4% كما في الصيغة F3 كونها لم تحقق فارق إحصائي عن الصيغة F2 الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم كمفتت بنسبة 3%.

وهو مايوضحه الشكل 3 حيث يظهر وجود فرق واضح بين كل الصيغ المحضرة كمضغوطات قابلة للتفتت في الفم عن الفوروسيمايد المتوفر تجارياً تحت اسم Lasix® على مستوى تحرر المادة الفعالة وخاصة عند النقاط الزمنية الأولى.

ويوضح الشكل 4 تحرر المادة الفعالة عند النقاط الزمنية الخمس الأولى والتي تظهر تفوق الصيغ الحاوية على كروس كارميللوز الصوديوم (F1, F2, F3) كمفتت فائق وخاصةً عند مرور الدقيقة الأولى وهو مايهمنا بشكل أساسي عند تحضير المضغوطات القابلة للتفتت في الفم.



الشكل (3): مرتسمات الذوبان للصيغ المدروسة.



الشكل(4): مرتسمات الذوبان للصيغ المدروسة عند النقاط الزمنية الأولى.

الاستنتاجات Conclusions:

كان الهدف من البحث تحضير مضغوطات سريعة التفتت في الفم لمادة الفوروسيمايد لأجل زيادة مطاوعة المرضى الذين يعانون من مشاكل في تناول المضغوطات التقليدية وكمحاولة لزيادة التوافر الحيوي للفوروسيمايد، وذلك باستعمال نوعين مختلفين من العوامل المفتتة لتحقيق خفض أكبر بزمن التفتت، ويمكن تلخيص نتائج البحث بأن المضغوطات المحضرة كمضغوطات قابلة للتفتت في الفم أعطت نتائج تحرر أفضل للمادة الفعالة من المضغوطات التقليدية، وتبين أن الصيغ التي استخدم فيها كروس كارميللوز الصوديوم كمفتت فائق كانت أفضل من تلك الحاوية على غليكولات النشاء الصودية كعامل مفتت وبشكل خاص عند الدقيقة الأولى، وتبين أن استخدام كروس كارميللوز الصوديوم بنسبة 3% أعطا التحرر الأمثل للمادة الفعالة في الزجاج.

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Battu, S. K., Repka, M. A., Majumdar, S., & Madhusudan, R. Y. (2007). Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: Effect of superdisintegrants. Drug Development and Industrial Pharmacy, 33(11), 1225–1232. https://doi.org/10.1080/03639040701377888
2. Bhadkwade, N., Rawat, S., & Galgatte, U. (2013). Formulation and evaluation of oral disintegrating tablets of lornoxicam by 32 factorial design. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 3(8 SUPPL), 42–52. https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.38.S8
3. Brniak, W., Jachowicz, R., & Pelka, P. (2015). The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). Saudi Pharmaceutical Journal, 23(4), 437–443. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.015
4. FDA. (2008). Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets1. (CDER) USD of H and HSF and DAC for DE and R.Federal Register.
5. Fu, Y., Yang, S., Jeong, S. H., Kimura, S., & Park, K. (2004). Orally fast disintegrating tablets: Developments, technologies, taste-masking and clinical studies. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 21(6), 433–475. https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v21.i6.10
6. Hooper, P., Lasher, J., Alexander, K. S., & Baki, G. (2016). A new modified wetting test and an alternative disintegration test for orally disintegrating tablets. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 120, 391–396. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.12.046
7. Jacob, S., Shirwaikar, A., & Nair, A. (2009). Preparation and evaluation of fast-disintegrating effervescent tablets of glibenclamide. Drug Development and Industrial Pharmacy, 35(3), 321–328. https://doi.org/10.1080/03639040802337021
8. Rangasamy, M. (2009). Oral disintegrating tablets: A future compaction. Drug Invention Today. 1.
9. Raymond, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients (sixth).
10. Seager, H. (1998). Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. Journal of Pharmacy and Pharmacology. Journal of Pharmacy and Pharmacology., 50((4)), 375–382.
11. Swarbrick J. (2007). Drug Delivery: Fast-Dissolve Systems, Encyclopedia of pharmaceutical technology.
12. The United States Pharmacopoeia. (2020). In USP34-NF38
13. Valleri, M., Mura, P., Maestrelli, F., Cirri, M., & Ballerini, R. (2004). Development and Evaluation of Glyburide Fast Dissolving Tablets Using Solid Dispersion Technique. 30(5), 525–534. https://doi.org/10.1081/DDC-120037483