تحضير مضغوطات ڤيلداغلبتين ذات تحرّر مديد وتقييمها في الزجاج

ندى مندو[1] و د.محمد عبد الرؤوف عثمان

Nada MANDO*, Mohammad OTHMAN

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

الملخص

تبدي الأشكال الصيدلانية الفموية معدلة التحرّر، بما فيها الأشكال مديدة التحرّر أفضلية على الأشكال التقليدية، وخاصةً فيما يتعلق بتحسين التوافر الحيوي وزيادة مطاوعة المريض وتقليل الآثار الجانبية .

هدَفَ هذا البحث إلى تحضير مضغوطات ذات تحرّر مديد من ڤيلداغلبتين، وذلك باستخدام وحيد شحمات الغليسرول (GMS) لوحده أو بالمشاركة مع ايتيل سيللوز (EC)، وبتراكيز مختلفة، و دراسة تأثير تراكيز هذه المواد على الخصائص الفيزيوكيمائية و سلوك تحرّر الدواء في الزجاج.

تمّ تقييم انسياب المساحيق قبل إجراء عملية الضغط، ثمّ تحديد الخصائص الفيزيوكيميائية للمضغوطات الناتجة، كما تمّ دراسة سلوك تحرّر الدواء في الزجاج ضمن وسط من وقاء فوسفاتي (pH = 6).

[1] nadamando63@gmail.com

أظهرت النتائج توافق الصيغ مع المتطلبات الدستورية المعتمّدة، وأظهر التحليل الإحصائي أن زيادة نسب (GMS) في الصيغ يؤثر تأثيرًا ذا دلالة إحصائية على معدل تحرّر ڤيلداغلبتين من المضغوطات مديدة التحرّر.

الكلمات المفتاحية: مضغوطات مديدة التحرّر، ڤيلداغلبتين، داء السكري، وحيد شحمات الغليسرول، ايتيل سيللوز.

Preparation and *in-vitro* Evaluation of Vildagliptin Extended Release Tablets

Abstract

Oral pharmaceutical dosage forms with modified release properties, particularly extended release formulations, provide notable advantages over conventional systems, including enhanced bioavailability, improved patient compliance, and reduced side effects.

This study aimed to formulate extended-release tablets of **Vildagliptin**, by using Glycerol Monostearate either alone or in combination with Ethyl Cellulose at varying ratios. Flow properties of the powder blends were evaluated prior to compression, followed by evaluation of the physico-chemical properties of resulting tablets. The release behavior of Vildagliptin was investigated in vitro, by using a phosphate buffer medium at (pH 6).

Results demonstrated that the formulated tablets complied with pharmacopeial requirements. Statistical analysis revealed that increasing the ratio of GMS, decreases dissolution rate of Vildagliptin significantly.

.

Key Words:

Extended Release Tablets, Vildagliptin, Diabetes Mellitus, Glycerol Monostearate, Ethyl Cellulose.

1. مقدمة

على الرغم من التقدم الكبير في اكتشاف وتصميم الأدوية الجديدة، يُلاحظ أنّ معظم الأدوية لها آثار جانبية غير مرغوب فيها يمكن أن تسببها أنظمة توصيل الدواء التقليدية [1].

تُعتبر معظم صيغ الأدوية الفموية نُظُم إيتاء أدوية فورية التحرّر، وتُعرف بـ Immediate Release Drug Delivery أو ما يُسمى أيضاً نُظُم إيتاء الدواء التقليدية Conventional Drug Delivery Systems ومع ذلك، هنالك حالات لا يكون فيها بدء التأثير السريع مرغوبًا، وتتطلب تعديل نمط التحرّر بهدف تقليل سرعة بدء التأثير أو لجعل تأثيرات الدواء تدوم لفترات أطول. تُعنى أنظمة إيتاء الدواء معدلة التحرّر Modified Release Drug Deliveryبإيتاء الدواء وفق معدلات تحرّر محددة، أو استهداف مواقع محددة في الجهاز الهضمي [2].

وقد تمّ في دراسة مرجعية أجراها الباحثون تحضير مضغوطات ذات تحرّر مديد لدواء ڤيلداغلبتين، باستخدام بلمرات طبيعية وصنعية، حيث تم تحضير مضغوطات تحتوي على بلمر البكتين مع بلمر هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بنسب مختلفة، مع اعتماد سيللوز دقيق

التبلور كممدد في جميع المضغوطات المحضّرة بطريقة التحثير الرطب. وقد أظهرت الصيغة التي تحتوى على 75 مغ بكتين مع 75 مغ هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز أفضل نمط للتحرّر المديد خلال 12 ساعة، حيث تماثل نمط التحرّر مع نموذج هيغوشي، مما يشير إلى أن آلية التحرّر تمّت وفق نموذج انتشار مضبوط [3].

وفي دراسة مرجعية أخرى قام الباحثون بتحضير مضغوطات مكونة من ڤيلداغلبتين بتركيز 100مغ مع تراكيز مختلفة من صمغ الكرايا (وهو بلمر محب للماء) بالإضافة إلى فوسفات ثنائية الكالسيوم كممدد، ومزلقات، وتم ضغط المزيج باستخدام طريقة الضغط المباشر. كما تمّ تحضير مضغوطات ڤيلداغلبتين بنفس التركيز (100 مغ) مع تراكيز مختلفة من كاربوبول (Carbopol 971)وهو أيضًا بلمر محب للماء، مع فوسفات ثنائية الكالسيوم كممدد بالإضافة إلى المزلقات .وقد نتج عن ذلك مضغوطات ذات تحرّر مديد لأكثر من 7 ساعات . ولوحظ أن المضغوطات المحضرة من المجموعة الأولى والمحتوية على 25% أظهرت أفضل نمط لتحرّر مديد تجاوز 12 ساعة، فيما أظهرت المضغوطات الناتجة عن المجموعة الثانية والمحتوية على 15% بلمر كاربوبول تحرّر الدواء خلال مدة زمنية تزيد عن 12 ساعة [4].

يُعد ڤيلداغلبتين من المثبطات الفعّالة لإنزيم DPP-4، حيث يعمل على زيادة مستويات الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1(GLP-1)، ويسهم في تنظيم تركيز الغلوكوز في الدم، مما يجعله خياراً فعالاً في علاج داء السكري من النمط الثاني [5].

هدف البحث:

يهدف البحث إلى تطوير مضغوطات فموية ذات تحرّر مديد من ڤيلداغلبتين باستخدام سواغات مختلفة، بهدف زيادة مطاوعة المريض وتقليل عدد الجرعات اليومية.

كما يهدف إلى دراسة تأثير نوع وتراكيز السواغات المستخدمة على معدلات وأنماط التحرّر، مع اختبار مدى توافق نمط التحرّر مع النماذج الرياضية المختلفة (مثل نموذج Higushi أو

Korsmeyer–Peppas...) لتحديد آلية التحرّر وتحقيق نمط تحرّر دوائي مضبوط في الزجاج.

2. المواد والطرائق:

2-1. المواد:

يظهر الجدول (1) المواد المستخدمة في البحث، ومصدر كل منها:

جدول(1): المواد المستخدمة ومصدر كل منها.

Vildagliptin	Nutra Specialities Private Limited, India
Glyceryl monostearate	MLA Industries, India
Ethyl Cellulose	BDH Laboratory Supplies, UK
Monosodium Phosphate	Stockmeier, Spain
Disodium Phosphate	Scharlau, Spain

2-2. الأجهزة والآلات المستخدمة:

ميزان الكتروني حسّاس (Sartorius, Germany)، حمام الأمواج فوق الصوتية (Digital ultrasonic cleaner PHYLO, China)، فرن تجفيف (Carbolite PF 200, UK)، مقياس طيف الامتصاص الضوئي (T80+ PG UV-VIS Spectrophotometer ,UK)، مناخل دستورية

(CISA- Sieve Shaker RP-109, Spain) ، جهاز اختبار التحرّر الدستوري رقم 2 (Rotating Paddle) (Pharmatest PT-UT7, Germany) ، جهاز قياس درجة باهاء الوسط(HANNA PH211- Microprocessor pH Meter) ، جهاز اختبار الهشاشة (ERWEKA TAR20, Germany) ، جهاز اختبار القساوة وقطر المضغوطة 300S, (ERWEKA TBH Germany) ، آلة ضغط مخبرية وحيدة المكبس (ERWEKA AR 402. Type (EK), Germany).

2-3. الطرائق:

2-3-1. تحضير الصيغ المقترحة لمضغوطات ڤيلداغلبتين:

حُضّرت المضغوطات الحاوية على مادة ڤيلداغلبتين (50 ملغ/مضغوطة) بتقنية الضغط المباشر، باستخدام آلة ضغط مخبرية بقطر مكبس 8 ملم. ويظهر الجدول (2) نسبة كل سواغ في الصيغة:

جدول(2): الصيغ المحضّرة من ڤيلداغلبتين.

الصيغ	Vildaglipti n (mg)	GMS (mg)	Ethyl Cellulo se (mg)	Total weight (mg)
F1: GMS-EC 1:2	50	100	200	350
F2: GMS-EC:2:1	50	200	100	350

F3: GMS	50	300	–	350

استُخدِم ايتيل سيللوز كرابط ومشكّل للقالب وعامل لضبط التحرّر. كما استخدم غليسرول مونوستئرات كعامل لضبط التحرّر ومزلّق.

يُعد غياب السواغ المفكك جزءاً أساسياً من التصميم الدوائي للمضغوطات مديدة التحرّر، إذ أنّها لا تحتاج إلى تفكك سريع كما هو الحال في المضغوطات التقليدية، وإنما تعتمد على استخدام سواغات تضبط معدل التحرّر بشكل مديد.

2-3-2. الفحوص الفيزيائية:

2-3-2-1. تقييم المساحيق قبل الضغط:

درست خواص الانسياب للمزيج المعد للضغط من خلال قياس زوايا التكوّم وحساب قرينة الانضغاط ونسبة هوسنر.

- **قياس زاوية التكوّمAngle of Repose [6]**

حُسبت زاوية التكوّم كما يلي: تمّ وزن 20g من المزيج المعد للضغط ثمّ نُخِل باستخدام منخل 250µm للتخلص من التكتلات، ثمّ سُكِب المسحوق بحذر في قمع مقطوع الساق بشكل أفقي، حيث تُرِك لينساب بفعل وزنه الحرّ على صفيحة ورقية أفقية، تشكّلت كومة قيس ارتفاعها h، وقطر قاعدتها D، حُسب بعد ذلك ظل زاوية التكوّم (α) باستخدام العلاقة:

$$Tan(\alpha) = 2h/D$$

علماً أنّ المسافة بين الورقة وأسفل القمع هي 2cm.

- **قياس قرينة الانضغاط Compressibility Index ونسبة هوسنر Hausner Ratio [6]**

يُستخدم كل من قرينة الانضغاط ونسبة هاوسنر لتقييم خصائص انسياب المساحيق، والتي تتأثر ب:

الحجم والشكل، كثافة المادة، السطح النوعي Specific Surface Area، محتوى الرطوبة، والتماسك بين أجزاء المساحيق.

يُحسب الحجم البدئي الظاهري قبل الربت (Vo) ثمّ يُحسب الحجم الظاهري بعد الربت،عند ثبات الحجم (Vf)، ثمّ تُحسب قرينة الانضغاط كما يلي:

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times [\ (\boldsymbol{Vo} - \boldsymbol{Vf}) \ / \ \boldsymbol{Vo}\ ]$$

ثمّ يُحسب كل من قرينة الانضغاط ونسبة هاوسنر باستخدام الكثافة الظاهرية قبل الربت untapped bulk density ($\boldsymbol{\rho}$untapped) والكثافة بعد الربت tapped bulk density ($\boldsymbol{\rho}$tapped) على النحو الآتي:

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times [(\boldsymbol{\rho}_{\text{tapped}} - \boldsymbol{\rho}_{\text{untapped}}) \ / \ \boldsymbol{\rho}_{\text{tapped}}\ ]$$

$$\text{Hausner Ratio} = \boldsymbol{\rho}_{\text{tapped}} / \ \boldsymbol{\rho}_{\text{untapped}}$$

يوضح الجدول (3) خصائص انسياب المساحيق وفقاً لزاوية التكوّم وقرينة الانضغاط ونسبة هاوسنر:

جدول(3): خصائص انسياب المساحيق وفقاً لزوايا التكوّم وقرينة الانضغاط ونسبة هاوسنر.

خاصة الانسياب	زاوية التكوّم	قرينة الانضغاط (%)	نسبة هاوسنر
ممتازة Excellent	30-25	10>	1.11-1.00

جيدة Good	35–31	15–11	1.18–1.12
مقبولة Fair	40–36	20–16	1.25–1.19
قابلة للمرور Passable	45–41	25–21	1.34–1.26
سيئة Poor	46–55	31–26	1.45–1.35
سيئة جداً Very poor	65–56	37–32	1.59–1.46
سيئة جداً جداً Very poor poor	66<	38<	1.60<

2-3-2-2. تقييم المضغوطات:

- **اختبار المظهر الخارجي Visual Appearance**

ينبغي أن تكون المضغوطات خالية من العيوب كالتشققات Chipping والتفلّع Capping والتبقعMottling والالتصاق Sticking مع خلو السطح من النقش أو أي عيوب أخرى [7].

- **اختبار القساوة والقطر والسماكة Hardness, Diameter, and Thickness**

يُعد اختبار القساوة من الاختبارات التي تعبر عن التحمل الميكانيكي للمضغوطات، ويجرى هذا الاختبار بشكل دوري خلال عمليات التصنيع لمراقبة جودة المضغوطات المحضّرة، بسبب سهولته وسرعة الحصول على النتائج. ويعتمد على تطبيق قوة تؤدي إلى حدوث كسر في المضغوطة بمستو معين [8].

أجري قياس القساوة والقطر والسماكة لعينات مؤلفة من 3 أقراص من كل صيغة من الصيغ المحضرة، باستخدام ERWEKA TBH 300 مقياس القساوة والقطر.

- **اختبار الهشاشية Friability**

يعد اختبار الهشاشية أحد الاختبارات التي تعبر أيضاً عن الخواص الميكانيكية للمضغوطات [9].

حيث يتم وضع المضغوطات بعد وزنها ضمن جهاز يحوي اسطوانة تدور بشكل أفقي بمعدل 25 دورة / دقيقة لمدة 4 دقائق، وفي كل دورة تتدحرج المضغوطات على جدار الاسطوانة أو تسقط فوق بعضها [9].

يجرى الاختبار بأخذ عدد معين من المضغوطات وزنها 6.5g تقريباً، يزال عنها الغبار ومن ثمّ توزن بدقة وتوضع في الاسطوانة السابقة، وتدار هذه الأسطوانة. ومن ثمّ تؤخذ المضغوطات وتوزن بدقة من جديد بعد إزالة الغبار عنها [9].

تحسب نسبة الهشاشية من خلال العلاقة التالية:

$$\text{Friability \%} = (W_{before} - W_{after}) / W_{before} \times 100$$

W_{before}: وزن المضغوطات قبل الاختبار

W_{after} وزن المضغوطات بعده

يجب ألا تتجاوز نسبة الهشاشية دستورياً 1.0%، ويعتبر الاختبار مرفوضاً إذا وجدت مضغوطات متكسرة بالكامل أو مطحونة أو متنقرة بعد الاختبار، وفي حال كانت نتيجة الاختبار مرفوضة في المرة الأولى يتم إعادة الاختبار مرتين من جديد ومن ثمّ تؤخذ القيمة الوسطى للهشاشية من الاختبارات الثلاثة [9].

أجري قياس الهشاشية باستخدام جهاز ERWEKA TAR.

- **اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight**

يُعد اختبار اختلاف الوزن من الاختبارات الفيزيائية الأساسية التي تهدف إلى التأكد من تماثل الوحدات الجرعية، إذ يتم تنفيذ الاختبار كما ورد في الفصل EP 2.9.5 من الدستور الأوروبي، باتباع الخطوات التالية:

- اختيار 20مضغوطة عشوائيًا من كل صيغة
- وزن كل مضغوطة بشكل إفرادي باستخدام ميزان حساس.
- حساب متوسط وزن المضغوطات
- تحديد نسبة اختلاف وزن كل مضغوطة عن المتوسط .

يصنف دستور الأدوية الأوروبي EP-11 ، الانحراف النسبي المئوي المسوح لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي، كما هو موضح في الجدول(4):

جدول(4): الانحراف النسبي المئوي المسوح لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي.

الوزن الوسطي (mg) Average Mass	الانحراف النسبي المئوي المسوح Percentage Deviation
أقل أو يساوي 80mg	10%
أكبر من 80mg وأصغر من 250mg	7.5%
أكبر أو يساوي 250mg	5%

يُسمح لمضغوطتين فقط تجاوز الانحراف النسبي المئوي المسوح به، ولا يجوز لأي مضغوطة أن يتجاوز اختلاف وزنها ضعف الانحراف النسبي المئوي المسموح به [10].

- **معايرة المحتوى من المادة الفعالة Drug Content Assay**

أُخِذ 10 مضغوطات من كل صيغة بشكل عشوائي ووزِنت ثمّ سُحِقت، ثمّ أُخِذت عينة مكافئة للوزن الوسطي لمضغوطة من المضغوطات العشرة.

ثمّ بعثرت العينة في وقاء فوسفاتي (pH=6) في بيشر سعة 1000ml بالاستعانة بالأمواج فوق الصوتية، وأكمِلَ الحجم حتى خط العيار للحصول على محلول تركيزه 0.05mg/ml و يعادل 50µg/ml، ثمّ تمّ الترشيح بمراشح ميكرونية 0.22 مكم، ثمّ أُخِذت عينة وقيس امتصاصها بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 210nm مقابل عياري ذي تركيز 50µg/ml، و طُبّق القانون:

معايرة المادة الفعالة = امتصاصية المجهول/ امتصاصية العياري x100[11، 12].

يجب أن تحتوي المضغوطات على ما لا يقل عن 90%، و ما لا يزيد عن 110% من الكمية المعنونة [13].

- **اختبار التحرّر Dissolution Test:**

أُجريت الدراسة باستخدام جهاز اختبار التحرّر II بواسطة المجداف (Paddle)، وكانت سرعة الدوران: 50 دورة في الدقيقة، ودرجة حرارة 37 درجة مئوية ± 0.5 [14].

وكان حجم وسط الذوبان 900 مل من الوقاء الفوسفاتي ذي pH=6 ، (تم تعديل قيمة (pH)المحلول الفوسفاتي إلى6 ، وذلك بهدف مواءمته مع استخدام سواغات غير مرتبطة بال (pH) (pH–independent excipients)عند تصميم مضغوطات ذات نمط تحرّر مديد)،

سُحبت عينات حجم كل منها 7 مل عند الأزمنة 24 ,8 ,7 ,6 ,5 ,4 ,3 ,2 ,1 ساعة. وعُوض وسط التحرّر بنفس الحجم من الوسط النقي، رُشحّت العينات المسحوبة بمراشح 0.22µm، قيس بعد ذلك الامتصاص لكل عينة باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 210 نانومتر، ثمّ حُسبت تراكيز ثيلداغلبتين في وسط الذوبان باستخدام معادلة السلسلة العيارية [14].

- **أنماط حركية تحرّر الدواء في الزجاج**

1. نموذج التحرّر من الرتبة صفر Zero Order Model

يمكن وصف تحرّر الدواء بالعلاقة الآتية:

$$Q_t=Q_0+K_0.t$$

حيث أنّ Q_t: كمية الدواء المتحرّرة في الزمن t

Q_0: الكمية البديئة من الدواء في المحلول وهي غالباً صفر

K_0: ثابت السرعة من الرتبة صفر معبراً عنه بواحدة (التركيز/الزمن)

$$Q_t= K_0.t$$

عند رسم العلاقة بين تركيز المادة المتفاعلة والزمن يتم الحصول على مستقيم، كما أنّ سرعة العملية مستقلة عن التركيز [15].

2. نموذج التحرّر من الرتبة الأولى First Order Model

يعرّف تفاعل الرتبة الأولى على أنه تفاعل ترتبط سرعة التفاعل فيه بشكل خطي مع تركيز إحدى المواد المتفاعلة.

يمكن كتابة العلاقة السابقة على الشكل الآتي:

$$\text{Log } C = \log C_0 - k.t/2.303$$

بتمثيل العلاقة بين لوغاريتم النسبة المئوية التراكمية للدواء المتبقية مع الزمن يتم الحصول على خط مستقيم بميل قدره $-k.t/2.303$ [15].

3. نموذج التحرّر هيغوشي Higuchi model

يعتمد تحرّر الدواء في هذا النمط على قانون فيك للانتشار.

نموذج هيغوشي المبسط:

$$Q=K_H.t^{1/2}$$

K_H: ثابت تحرّر هيغوشي.

عند تمثيل العلاقة بين النسبة المئوية التراكمية للدواء مقابل الجذر التربيعي للزمن نحصل على خط مستقيم [15].

4. نموذج تحرّر كورسماير بيباس Korsemeyer – Peppas model

غالباً ما يستخدم هذا النموذج لوصف سلوك تحرّر الدواء من الأنظمة البَلْمَرية، ويمكن التعبير عنه بالعلاقة:

$$\frac{Mt}{M\infty} = k.tn$$

$M\infty$: كمية الدواء الكلية المتحرّرة في وقت غير محدود (∞) وتمثل كمية الدواء الكلية الموجودة في النظام.

$\frac{Mt}{M\infty}$: نسبة الدواء المقررة في الزمن t.

K: ثابت يتعلق بخواص نظام ايصال الدواء.

n: أس الانتشار وتشير قيمته إلى آلية تحرّر الدواء .

بأخذ لوغاريتم الطرفين للعلاقة السابقة:

$$Log(mt/ m_{\infty})=log\ k+n.log\ t.$$

عند تمثيل الخط البياني المعبر عن لوغاريتم النسبة المئوية المتحرّرة مقابل لوغاريتم الزمن يكون الخط البياني مستقيماً، تستخدم قيمة n لتوصيف نمط التحرّر، ففي حالة المضغوطات الاسطوانية:

إذا كانت قيمة (n) أصغر أو تساوي 0.45 كان التحرّر وفقاً لقانون فيك الأول Fickian diffusion.

إذا كانت قيمة (n) تتراوح بين $0.45<n< 0.89$ كان الانتشار شاذ Non-Fickian Transport ، وإذا كانت قيمة (n) تساوي 0.89 كان تحرّر الدواء مضبوطاً بظاهرة إنتباج وارتخاء سلاسل البَلْمَر فقط (relaxtional) (Case-II transport)

وإذا كانت قيمة (n) أكبر من 0.89 كان تحرّر الدواء وفق آلية النقل الأعظمي

(Super Case-II transport).

يصف نموذج تحرّر كورس ماير تحرّر الدواء من أنظمة بَلْمَرية عندما تكون آلية التحرّر غير معروفة أو مشتركة بأكثر من آلية [15].

تمّ حساب معاملات الارتباط الخاصة بكل نمط من أنماط التحرّر لكل صيغة من الصيغ الثلاث المحضّرة، ورسم المنحني الخاص بكل نموذج، بعد ذلك تمّ مقارنة معاملات الارتباط R^2 لمختلف النماذج باستخدام Microsoft excel 2013، واختيار النموذج الأمثل الذي يملك قيمة معامل الارتباط الأعلى.

- **الدراسة الإحصائية:**

في إطار تقييم الفروق الإحصائية بين الصيغ المدروسة، تمّ استخدام اختبار **تحليل التباين الأحادي (One-Way ANOVA)** عند مقارنة الصيغ التي تختلف فقط في **متغير واحد فقط**، واستخدم **الاختبار ثنائي الذيل** لمقارنة الصيغ التي تختلف **في متغيرين**، وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية عند ($P<0.05$) بين المتوسطات المرتبطة بكل صيغة.

3- النتائج والمناقشة

3-1. خواص انسياب مزيج المساحيق للصيغ المحضّرة

يوضح الجدول(5) قياسات زوايا التكوم و نسب هوسنر وقرينة Carr لمزيج مساحيق الصيغ المحضرة.

جدول(5): قياسات زوايا التكوم و نسب هوسنر وقرينة Carr لمزيج مساحيق الصيغ المحضرة.

الصيغة	نسبة هوسنر± SD	قرينة الانضغاط SD ± (%)	زاوية التكوّم (□) SD ±
F1: GMS-EC 1:2	1.09 ± 0.1	6.97 ± 0.3	29.7 ± 0.7
F2: GMS-EC:2:1	1.07 ± 0.1	7.84 ± 0.1	30.1 ± 0.4
F3: GMS	1.06 ± 0.2	5.17 ± 0.3	26.0 ± 0.3

أظهرت جميع الصيغ انسياب ممتاز.

حيث كانت جميع القيم ضمن المعايير المعتمدة في دستور الأدوية الأميركي USP 46 – NF 41 . **[6]**

3-2. الخواص الفيزيوكيميائية للمضغوطات المحضّرة (القساوة والهشاشية، السماكة والقطر):

يوضح الجدول(6) القساوة والهشاشية، والسماكة والقطر للمضغوطات المحضّرة.

جدول(6): القساوة والهشاشية، والسماكة والقطر للمضغوطات المحضّرة.

الصيغة	القطر (ملم) ±SD	السماكة (ملم) ±SD	الهشاشية %	القساوة (كغ/سم^2)
F1: GMS–EC 1:2	9.93 ± 0.03	7.42 ± 0.02	0.36 ± 0.01	10.2 ± 0.35
F2: GMS–EC:2:1	9.92 ± 0.02	7.46 ± 0.02	0.26 ± 0.01	8.3 ± 0.25
F3: GMS	9.91 ± 0.03	7.48 ± 0.01	0.23 ± 0.01	3.5 ± 0.61

لوحظ تفاوت بين الصيغ في نسب الهشاشية والقساوة، مما يعكس تأثير نسب السواغات على خصائص المضغوطات، إذ كانت قيم الهشاشية لكل الصيغ أقل من 1%، وهي ضمن المجال المقبول وفقاً للمعايير في دستور الأدوية الأميركي USP 46 – NF 41.[6]

تجاوزت أقطار المضغوطات الناتجة قطر المكبس (8ملم)، مما يدل على أن مزيج المساحيق يخضع لسلوك تشوه إيلاستيكي أثناء عملية الضغط.

3-3. الوزن الوسطي ومعايرة المحتوى:

يوضح الجدول (7) الأوزان الوسطية للصيغ المحضّرة نتائج معايرة المحتوى لكل صيغة من الصيغ الثلاثة:

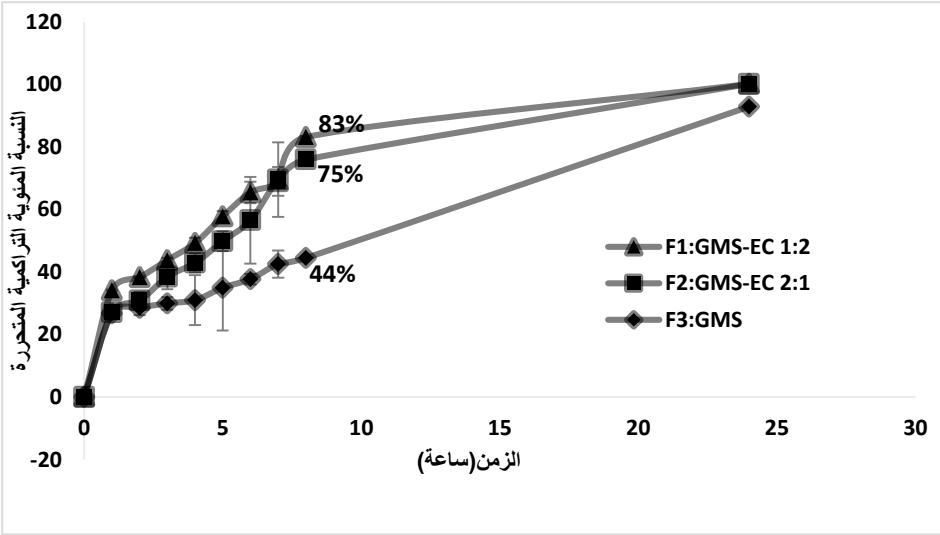
جدول(7): الوزن الوسطي ومعايرة المحتوى.

الصيغة	معايرة المحتوى% ±SD	الوزن الوسطي (ملغ) ±SD
F1: GMS–EC 1:2	102.3 ±1.3	353.2 ± 2.2
F2: GMS–EC:2:1	101.7 ± 1.8	354.4 ± 3.9
F3: GMS	99.4 ± 1.6	355.1 ± 3.9

كانت أوزان مضغوطات الصيغ الثلاث جميعها ضمن الحدود المقبولة، أمّا بالنسبة لنتائج معايرة المحتوى من المادة الفعالة، فقد تراوحت النسبة بين96.7% و102.3%، وهي ضمن الحدود الدستورية أيضاً.

3-4. دراسة التحرّر في الزجاج:

يوضح الشكل (1) النسبة المئوية التراكمية من ثيلداغلبتين المتحرّرة من الصيغ.



الشكل[1]: النسبة المئوية التراكمية من ثيلداغلبتين المتحرّرة من الصيغ F1 وF2 وF3.

أظهرت النتائج أنّ زيادة كمية وحيد شحمات الغليسرول من 100 mg إلى 200 mg أدت إلى إنقاص الكمية التراكمية المتحرّرة من ثيلداغلبتين عند كل نقطة زمنية مدروسة حيث سمحت الصيغتان F1 وF2 بتحرّر قدره 83.18% و 76%على الترتيب خلال 8 ساعات.

كما انخفضت الكمية المتحرّرة من الدواء من الصيغة F3 مقارنة بالصيغة F1وF2 ، حيث حررت الصيغة F3 الحاوية على وحيد شحمات الغليسرول44% خلال 8 ساعات، و ذلك بسبب ازدياد نسبة GMS الذي يؤدي إلى زيادة حب القالب للدسم و بالتالي خفض مساحة

السطح البيني الفعال بين الدواء ووسط الانحلال [16]، وبالتالي انخفاض قابلية القالب للتبلل، وهذا يؤدي بدوره إلى انخفاض انتشار الدواء من القالب. [16]

توافق التحرّر مع دراسة سابقة قام بها [Galván et al.,2024] تمّ فيها صياغة مضغوطات قالبية ذات تحرّر مديد خلال 8 ساعات من سيبروفلوكساسين هيدروكلورايد (منحل بحرية في الماء بأساس دسم من GMS وبتراكيز مختلفة منه. [16]

يتميّز ايتيل سيللوز (EC) ، رغم كونه بلمرًا **غير** قابل للانحلال في الماء، بامتلاكه بنية مسامية دقيقة تسمح انتقال الماء وجزيئات الدواء عبر القالب، مما يعزز من كفاءة التحرّر.[17] وقد أظهرت النتائج أنّ مزج GMS مع ايتيل سيللوز ضمن الصيغتين F1 وF2 أدى إلى تحسين بنية المضغوطات ومساميتها النفاذية وزيادة معدل تحرّر ڤيلداغلبتين مقارنةً بالصيغة F3 التي احتوت على GMS فقط.

3-5. أنماط حركية تحرّر الدواء في الزجاج:

يوضح الجدول (8) قيم معاملات الارتباط R^2 عند دراسة نماذج التحرّر.

جدول(8): قيم معاملات الارتباط R^2

الصيغة	Zero order	First order	Higushi	Korsmeyer
F1: GMS-EC:1:2	0.689	0.922	0.928	**0.937 n= 0.384**
F2: GMS-EC:2:1	0.761	0.946	**0.953**	0.946

F3: GMS	0.921	**0.958**	0.948	0.841

يُلاحظ من الجدول (8) أنّ الصيغة F3 قد أعطت نمط تحرّر من الرتبة الأولى، حيث كانت قيمة R^2هي الأعلى مقارنة مع الأنماط الأخرى، أي أنّ سرعة تحرّر الدواء من القالب تتناسب مع تركيز الدواء المتبقي في الشكل الصيدلاني.

أعطت الصيغة F1 تحرّر من نمط Korsmeyer Peppas وفقاً لقيمR^2 ، وكانت قيمة معامل التحرّر الأسي (n) أقل من 0.43، و بالتالي فإنّ نمط التحرّر يخضع لقانون فيك الأول (Fickian diffusion)، أي أنّ آلية الانتشار هي العملية التي تضبط تحرّر الأدوية من نظام البلْمَر المستخدم.

توافقت الصيغة F2 مع نمط تحرّر Higuchi وفقاً لقيمة R^2 ، أي أنّ تحرّر الدواء من القالب يتناسب مع الجذر التربيعي للزمن ويشير إلى أنّ الانتشار هي الآلية الأساسية للتحرّر.

3-6. نتائج الدراسة الإحصائية:

أظهرت جميع المقارنات فروق معنوية **يعتد بها** (**$P < 0.05$**) عند 8 ساعات بين **F3**وكل من **F1** و**F2**، **حيث كانت قيمة الفرق بين F3 وF2 تساوي 0.0135**

الفرق الأكثر وضوحًا كان بين **F3**و **F1** عند النقطة الزمنية 8 ساعات حيث كانت (**P = 0.0003**) نتيجة الاختلاف في التركيب.

4- الاستنتاجات والتوصيات:

4-1. الاستنتاجات:

1. توافقت مواصفات صيغ المضغوطات المحضّرة مع المتطلبات الدستورية من حيث القساوة والهشاشية والمحتوى والوزن.
2. أظهر وحيد شحمات الغليسرول تأثيراً مديداً على معدل تحرّر ڤيلداغلبتين، حيث ارتبطت زيادته بانخفاض معدلات التحرّر.
3. اختلفت أنماط تحرّر الدواء باختلاف الصيغ، مما يشير إلى تنوع آليات التحرّر بحسب نوع وكميات السواغات الحاملة في الصيغ .
4. كخلاصة، تم في هذا البحث تحضير وتقييم مضغوطات مديدة التحرّر من ڤيلداغلبتين (50 ملغ) باستخدام وحيد شحمات الغليسيرول (300 ملغ) وذلك بطريقة الضغط المباشر.

4-2. التوصيات:

1. يوصى بإجراء دراسات ثبات مسرّعة وطويلة الأمد على الصيغ المحضّرة لتقييم تأثير ظروف التخزين المختلفة على استقرار الخصائص الفيزيائية والكيميائية وسلوك التحرّر المديد لمادة ڤيلداغلبتين.

2. يوصى بدراسة الصيغ باستخدام حيود الأشعة السينية (XRPD) والمسح الحراري التفاضلي (DSC).

9-المراجع:

1.Saad SbA, H Developing and evaluating a novel drug delivery system: calcium-alginate beads loaded with valsartan. Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences. 2024;33(1):146-53.

2.McConnell EL FH. Modified-release oral drug delivery. In: Aulton ME TK, editor. Aulton's Pharmaceutics: the design and manufacture of medicines. Edinburgh: Elsevier; 2018. p. 564-79.

3.Kumar P KS, Sagar M. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of vildagliptin using natural and synthetic polymers. International Journal of Advanced Science and Technology. 2019;28(16):1649–63.

4.Shaik A BD, Agarwal NK, Sampath Kumar KP, Khirwadkar P. Formulation and evaluation of vildagliptin sustained release tablets. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology. 2014;2(4):1293–6.

5.Housheh S MH, Alahmad, Y. Spectrophotometric method for the determination of Vildagliptin in bulk and pharmaceutical dosage forms. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2019;58(2):117–20.

6.Convention USP. Powder Flow. USP 46 – NF 41. 46 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeia; 2023.

7.A C. SOP for procedure for tablet inspection: Pharmaguideline; 2011 [Available from: https://www.pharmaguideline.com/2011/05/sop-for-procedure-for-tablet-inspection.html.

8.Pharmacopeia US. ⟨1217⟩ Tablet Breaking Force. USP 46–NF 41. 46 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2023.

9.Pharmacopeia US. ⟨1216⟩ Tablet Friability. USP 46–NF 41. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2023.

10.HealthCare EDftQoM. Uniformity of Mass of Single-Dose Preparations European Pharmacopoeia 11 ed. Strasbourg, France European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2023.

11.Chadha M NU. Formulation and evaluation of anti-diabetic tablet of vildagliptin and effect of disintegrants concentration on drug release. YMER. 2022.

12.Quality control tests for tablets 2025 [Available from: https://www.pharmapproach.com/quality-control-tests-for-tablets/.

13.Pharmacopeia US. ⟨905⟩ Uniformity of Dosage Units Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2022 [Available from: https://www.usp.org/frequently-asked-questions/uniformity-dosage-units.

14.Pharmacopeia US. ⟨711⟩ Dissolution USP 46–NF 41 46 ed. Rockville, MD United States Pharmacopeial Convention 2023.

15.Dash S MP, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Pol Pharm. 2010;67(3):217-23.

16.Galván-Romero V, Gonzalez-Salazar F, Vargas-Berrones K, Alcantara-Quintana LE, Martinez-Gutierrez F, Zarazua-Guzman S, et al. Development and evaluation of ciprofloxacin local controlled release materials based on molecularly imprinted polymers. Eur J Pharm Biopharm. 2024;195:114178.

17.Emeje MO, Kunle OO, Ofoefule SI. Compaction characteristics of ethylcellulose in the presence of some channeling agents: technical note. AAPS PharmSciTech. 2006;7(3):58.