JWPU
Journal of Al-Wataniya Private University
ISSN: 3105-2150

Volume (2) Number (2)
Available at: https://wpu.edu.sy/wpuj/index.php/wpuh/en

Development And Evaluation Of Proposed Pharmaceutical Formulations Of Modified-Release Granules Of Celecoxib For Use It In Preparation Of Extended-Release Tablets

Dr. Ahamed Alkhodri [1,*]

ABSTRACT

Objective: Procedure a technological study for proposed pharmaceutical formulations for preparing prolonged release granules of celecoxib for reducing of chronic pain for use it in preparation other pharmaceutical dosage forms.

Materials and Methods: The research experiments were conducted by using materials and calibrated accurately devices according to the requirements of Good Manufacturing Practice (GMP). The technological properties of prepared pharmaceutical dosage forms as granules and tablets were determined by doing pharmacopoeial tests according to the requirements of the United States Pharmacopoeia USP 43 NF 38. Cellulose polymers as an auxiliary excipient, were selected to control the release of celecoxib. Six formulations of celecoxib granules were proposed and their technological properties and release rate were determined by dissolution test in Vitro. Their suitability for obtaining tablets with extended release as a final pharmaceutical dosage form was also determined.

Results: The results showed that 3 of the proposed formulations give promising results for manufacturing a prolonged-acting pharmaceutical dosage form of celecoxib for prolonged pain relief up to 20 hours, and clinical tests can be continued on these formulations.

Conclusion: This current study shed light on the possibility of preparing extended release tablets of celecoxib used as a newer generation selective non-steroidal anti-inflammatory for the treatment of chronic pain. These prepared pharmaceutical dosage forms are expected to reduce the severity of side effects with improving patient adherence to the treatment plan, also reducing the frequency of administration compared to conventional pharmaceutical forms, and reducing treatment costs.

KEYWORDS: Celecoxib, Granules, Tablets, Dissolution Test, Extended Release.

Submitted on June 15, 2024; Revised on July 30, 2024; Accepted on August 19, 2024
© 2024 Al-Wataniya Private University, all rights reserved.

1 Faculty of Pharmacy, AL-Wataniya Private University, Hama, Syria
* Corresponding author. E-mail address: ahmed-emad-alkhodri@wpu.edu.sy

تطوير وتقييم صيغ صيدلانية مقترحة لحثيرات معدلة التحرر حاوية على السيليكوكسيب لاستخدامها في تحضير مضغوطات ذات تحرر مديد

د. أحمد الخضري

الملخص

الهدف: إجراء دراسة تكنولوجية على صيغ صيدلانية لتحضير حثيرات مديدة التحرر تحتوي على السيليكوكسيب لتسكين الآلام المزمنة من أجل استخدامها في تحضير أشكال صيدلانية آخرى.

المواد والطرائق: تم إجراء تجارب البحث باستخدام مواد وأجهزة معايرة بدقة وفقاً لمتطلبات التصنيع الجيد GMP، وتحديد الخصائص التكنولوجية للأشكال الصيدلانية المحضرة من حثيرات ومضغوطات من خلال إجراء الفحوص الدستورية المطلوبة وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP 43 NF 38. تم اختيار عدد من البوليميرات السيللوزية كسواغات مساعدة من أجل ضبط تحرر السيليكوكسيب. تم اقتراح 6 صيغ نموذجية من حثيرات السيليكوكسيب وتحديد خواصها التكنولوجية، ومعدل التحرر بوساطة اختبار الانحلال في الزجاج. كما تم تحديد مدى وملاءمتها للحصول على مضغوطات ذات تحرر مديد كشكل صيدلاني نهائي.

النتائج: أظهرت النتائج أن 3 صيغ من بين الصيغ المقترحة تعطي نتائج واعدة لتصنيع شكل صيدلاني مطول التأثير من السيليكوكسيب لتسكين الألم المطول حتى 20 ساعة، حيث يمكن متابعة الفحوصات السريرية على هذه الصيغ.

الاستنتاجات: إن الدراسة الحالية سلطت الضوء على إمكانية تحضير مضغوطات ذات تحرر مديد لعقار السيليكوكسيب المستخدم كمضاد التهاب غير ستيرويدي انتقائي من الجيل الأحدث في علاج الآلام المزمنة. يتوقع أن تقلل هذه الأشكال الصيدلانية المحضرة من حدة الأعراض الجانبية مع تحسن في التزام المريض بالخطة العلاجية المتبعة، بالإضافة إلى تقليل تكرارية إعطاء الدواء للمريض مقارنة بالأشكال الصيدلانية التقليدية وتقليل تكاليف العلاج.

الكلمات المفتاحية: سيليكوكسيب، حثيرات، مضغوطات، اختبار الانحلال، تحرر مديد.

1. مقدمة

يتم عادة تطوير أشكال صيدلانية جرعية ذات تحرر مديد فيما يتعلق بالمواد الفعالة لمختلف الزمر العلاجية الدوائية (المسكنات، مضادات الهيستامين، مضادات الذهان، وما إلى ذلك)، بما في ذلك العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية من أجل ضمان ثبات التركيز البلازمي ضمن النافذة العلاجية وتفادي أي تقلبات تطرأ على التراكيز البلازمية، تقليل الجرعة الإجمالية المتناولة من الدواء، وبالتالي تقليل تكاليف العلاج، كذلك الحد من الآثار الجانبية غير المرغوبة [1].

في عام 2022 م، كشفت تقارير لمنظمة الصحة العالمية عن وجود أمراض العضلات والعظام لدى 1.71 مليار شخص [2]، وتم تسجيل حالات التهاب المفاصل الروماتويدي، على سبيل المثال في الولايات المتحدة الأمريكية، لدى 63 مليون شخص مع زيادة متوقعة إلى 78 مليونًا في عام 2040 [3]. أحد الأسس العلاجية لهذه الأمراض هي أدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية [4]. توفر بعض الأدوية المضادة للالتهاب مثل (Celebrex®, Movalis®, Nimulid®) تخفيفًا سريعًا للأعراض الالتهابية، بما في ذلك الألم، بينما توفر أدوية آخرى مثل (Voltaren®, Ibutard®, Ketorol®) تأثيراً طويل الأمد بسبب التحرر المضبوط للمادة الفعالة، وهو أمر مهم بشكل خاص للعلاج الطويل الأمد للألم.

السيليكوكسيب هو مضاد التهاب غير ستيروئيدي انتقائي من أحدث جيل، ينتمي ل عائلة الكوكسيبات صيغته المجملة 4−−1-pyrazol-1H-3-(trifluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-3-[yl]benzenesulfonamide. انحلاليته وفقاً لدستور الأدوية: غير قابل للذوبان عمليًا في الماء، ينحل بسهولة في الإيتانول المطلق، ضعيف الانحلال جداً في الوسط الحمضي وتزداد انحلاليته بازدياد قلوية الوسط المحيط (حيث تقدر انحلاليته 3−7مغ/مل عند حرارة 40 درجة مئوية و درجة حموضة pH = 7 [5, 13]). يثبط تخليق البروستاجلاندين نتيجة لتثبيطه إنزيم COX2 بشكل انتقائي، ولا يؤثر على أنزيم COX1 نهائياً. ومع ذلك، في أنظمة العلاج وضمن الجرعات التقليدية الموصى بها من 50 إلى 400 ملغ 2−5 مرات في اليوم، قد تحدث آثار جانبية، منها: احتشاء عضلة قلبية وزيادة تخثر الدم. في السوق الدوائية العالمية، يتم تقديم السيليكوكسيب بجرعات 50، 100، 200، 400 ملغ على شكل كبسولات (Celebrex®) لشركة فايزر الأمريكية، أما في سوريا فهو متوفر ككبسولات ذات تحرر مباشر تحت عدة أسماء تجارية منها: ((Celex® لشركة ألفا و (Celecoxib®) لشركة ابن زهر.

في الكبسولات الجيلاتينية الصلبة، يوجد السيليكوكسيب على شكل حثيرات، يتم الحصول عليها بطريقة التحثير الرطب[7,6]. حيث أن تحرر السيليكوكسيب من هذه الأشكال الصيدلانية الموجودة يكون بشكل مباشر، ويتم الوصول إلى قمة التركيز البلازمي خلال 2−3 ساعات. وفقاً للمعلومات

المتعلقة بتركيب السواغات المحتواة ضمن الأدوية المسجلة الحاوية على السيليكوكسيب، يحتوي الشكل الصيدلاني على [7]: لاكتوز مونوهيدرات – مادة مالئة، لوريل سلفات الصوديوم – عامل فعال على السطح يحسن ذوبان المادة الفعالة السيليكوكسيب غير القابلة للذوبان عمليًا، بولي فينيل بيروليدون – عامل رابط أثناء التحثير، كروسكارميللوز الصوديوم – مادة مفتتة، وستيرات المغنزيوم – عامل مزلق، و/أو أفيسيل (السيللوز دقيق التبلور) – مادة مالئة وعامل رابط. وفقاً لبراءة اختراع G.D. Searle & Co للصيغ الحاوية على السيليكوكسيب بجرعة دوائية 100 و200 ملغ، فإن كمية السواغات في المضغوطات والكبسولات هي نفسها، باستثناء اللاكتوز، الذي يوفر كتلة لمحتويات الكبسولة مقدارها 270 ملغ. يتم تحرر حوالي 50٪ من المادة الفعالة من المضغوطات في غضون 30–45 دقيقة، ومن الكبسولات خلال 15–30 دقيقة [7].

باستخدام البوليميرات المختلفة اللزوجة، يمكن ضبط معدل وديناميكيات تحرر الدواء [8]. تستخدم المشتقات السيللوزية، مثل: هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز (HPMC) وإيثيل سلولوز (EC) [9] وهيدروكسي بروبيل سيللوز عالي اللزوجة (HPCh) وكربوكسي ميثيل سلولوز (CMC) على نطاق واسع لضبط تحرر المادة الفعالة [10,11]، كما هو الحال مع درجات مختلفة اللزوجة من الكاربوبول [12]. انطلاقاً مما سبق، فإن البيانات المتعلقة بفعالية السيليكوكسيب في علاج الأمراض الالتهابية للجهاز العضلي الهيكلي تشير إلى ضرورة ابتكار شكل صيدلاني جرعي جديد يؤمن تحرر مضبوط مديد للدواء باستخدام البوليميرات المختلفة. ونظراً لدرجة الارتباط العالية للسيليكوكسيب ببروتينات البلازما (يصل ارتباطه ل 97%) وتجنباً لحدوث آثار جانبية سيئة على المريض في حال حدوث فرط للجرعة غير متحكم به بعد التناول مع تقليل الكمية اليومية المتناولة من المادة الفعالة والمحافظة على تأثير مطول تم اختيار جرعة السيليكوكسيب في دراستنا بكمية 200 ملغ [13]. حيث أن الغرض من هذه الدراسة هو تصنيع وتطوير صيغ صيدلانية لحثيرات من السيليكوكسيب ذات تأثير مطول بهدف استخدامها في تحضير مضغوطات مديدة التحرر من أجل علاج الالتهابات المزمنة.

2. المواد وطرائق البحث

1.2. المواد

في الجدول (1) يتم عرض المادة الفعالة – السيليكوكسيب والمواد المساعدة المستخدمة في البحث وفقاً لشهادة التحليل من بلد المنشأ.

الجدول (1): المادة الدوائية والمواد المساعدة المستخدمة في البحث

رقم المادة	اسم المادة	اسم المصنّع	الاستخدام	الاسم التجاري
1	سيليكوكسيب Celecoxib	Chempfine chemicals	المادة الفعالة	Celecoxib®
2	هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC-к100м	SUNHERE	سواغ ضابط للتحرر	Hypromellose®
3	هيدروكسي بروبيل سيللوز HPCh	Nippon Soda	سواغ ضابط للتحرر	NISSO HPC-H®
4	إيتيل سيللوز EC-10cps	chemist group	سواغ ضابط للتحرر	Ethyl cellulose®
5	كربوكسي ميتيل سيللوز CMC	Vega	سواغ ضابط للتحرر	Tylose®
6	كاربوبول -Carbopol 940	Medulla	سواغ ضابط للتحرر	Carbomed 940®
7	الأفيسيل MCC-Ph102	MINGTAI	سواغ مالئ ورابط	Comprecel®
8	بولي فينيل بيروليدون PVP-к30	Farmasino	سواغ رابط	Povidone®
9	لوريل سلفات الصوديوم Sodium lauryl sulfate (SLS)	BASF	سواغ محسن للانحلال	Kolliphor® SLS Fine
10	لاكتوز مونوهيدرات Lactose monohydrate	DFE pharma	سواغ ممدد	PHARMATOSE® 200M
11	ستيرات المغنزيوم Magnesium stearate	GREVEN	سواغ مزلق	Palmstar MGST®
12	إيزوبروبانول Isopropanol	Merck	سائل تحثير رابط	Isopropyl alcohol®

2.2 الطرائق

اعتماداً على التجارب حول اختيار السواغات، تم اقتراح صيغ صيدلانية لحثيرات السيليكوكسيب كما في الجدول (2).

الجدول (2): مكونات الصيغ الصيدلانية لحثيرات السيليكوكسيب المحضرة

NO	Material, mg	Formulation (F)					
		1	2	3	4	5	6
1	Celecoxib	200	200	200	200	200	200
2	HPMC-к100м	110	80	90	-	-	-
3	EC-10cps	-	50	-	-	90	-
4	CMC	-	-	40	-	-	-
5	Carbopol-940	-	-	-	80	-	-
6	HPCh	-	-	-	-	-	130
7	SLS	40	40	40	40	40	40
8	MCC-102	130	130	130	130	130	130
9	Lactose monohydrate	80	60	60	110	100	25
10	PVP-к30	20	20	20	20	20	50
11	Magnesium stearate	20	20	20	20	20	25
12	total weight	600	600	600	600	600	600

1.2.2. تحضير الحثيرات وضبط رطوبتها

تم الحصول على الحثيرات من خلال إجراء عملية التحثير الرطب يدويًا باستخدام مناخل يبلغ قطر ثقبها 600 ميكرومتر. استخدم كحول الأيزوبروبيل 99% كسائل تحثير مرطب. عملية تجفيف الحثيرات حصلت بوساطة فرن تجفيف JSON-050 (JSR, Korea) لمدة 30 دقيقة عند حرارة 55 درجة مئوية. تم تحديد محتوى الرطوبة باستخدام مقياس الرطوبة MA35 (Sartorius, Japan) عند درجة حرارة 105 درجة مئوية، بدقة تحديد 0.01٪ / دقيقة، وقد تم تحليل ثلاث عينات من كل صيغة حثيرات تزن 100 ملغ وأخذ القيمة الوسطية.

2.2.2. تحديد كثافة توزع الحثيرات، الانسيابية والانضغاطية

تم تحديد كثافة التوزع لعينات الحثيرات من خلال مجانسة أبعادها وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي « Particle size distribution estimation by analytical sieving 786›» USP 43 NF 38, Том 4 باستخدام عينة من المواد تزن 20.0غ، ومناخل ذات ثقوب بأحجام: 90، 150، 180، 250، 500، 850 ميكرون على جهاز المناخل الهزازة (EMS-8, China)[14]. أيضاً تم تحديد الكثافة الظاهرية للحثيرات وفقًا للطريقة الدستورية « «›616› Bulk Density and Tapped Density USP 43 NF 38, Том 4 على جهاز اختبار "SVM 222" (Erweka, Germany) باستخدام عينة بوزن 2.0 غ في سيلندر زجاجي مدرج بسعة 25 مل على ثلاث مرات[14]. استناداً إلى قيم الكثافة الظاهرية، تم حساب معامل هوسنر ومنسب كار. يعتبر معامل هوسنر مؤشر لانسيابية الحثيرات، أما منسب كار فهو مؤشر لتقييم انضغاطية الحثيرات [14].

3.2.2. تحضير المضغوطات وتحديد خصائصها الدستورية

الحصول على المضغوطات تم باستخدام مكبس متناوب AR402، ذي مقاس 14 مم (Erweka, Germany). كما تم تحديد الخصائص الفيزيوكيميائية لعينات المضغوطات المحضرة وفقًا لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي (USP 43 NF 38, Том 4, 5)) حسب مايلي [14]: تجانس الوزن «Weight variation of dietary supplements 2091» باستخدام موازين دقيقة TE1502S (Sartorius, Japan)) – القساوة «Breaking force 1217» باستخدام جهاز TBH 125 GmbH (Erweka, Germany)) – الهشاشية «Friability 1216» باستخدام جهاز TAR 220 (Erweka, Germany) لمدة 4 دقائق باستخدام اسطوانة قياس الهشاشية ذات 12 لسان وتدور بسرعة دوران 25 دورة/دقيقة. تم تحديد المحتوى الكمي من السيليكوكسيب في العينات باستخدام طريقة وزنية دستورية مع وجود شاهد عياري من السيليكوكسيب النقي عن طريق القياس الطيفي باستخدام جهاز الطيف الضوئي (Shimadzu, Japan) [2UV/33] UV1800) عند طول موجة أعظمي يبلغ 252 نانومتر في كوفيت بسماكة طبقة 10 ملم.

تقييم تحرر السيليكوكسيب In Vitro نفذ وفقاً لتعليمات دستور الأدوية «Dissolution 711» باستخدام جهاز المجداف (Erweka, Germany) Apparatus 2 يدور بمقدار 50 دورة/دقيقة في حجم 900 مل من وقاء فوسفاتي ذو pH = 7.4 مع 1% لوريل سلفات الصوديوم عند درجة حرارة 37 ± 0.5 درجة مئوية. تم استخدام SLS كعامل مساعد على الانحلال، حيث يزيد من انحلالية السيليكوكسيب وبالتالي توافره الحيوي من خلال خفض التوتر السطحي، وهو ما يحاكي عمل العصارات الصفراوية في الأمعاء عند الإنسان. تم تحديد الكمية المتحررة من السيليكوكسيب عند كل زمن محدد باستخدام مقياس الطيف الضوئي بعد تحضير سلسلة عيارية من المادة الفعالة. عند كل زمن محدد تم سحب عينة بحجم 10 مل باستخدام ماصة خاصة تحوي على مراشح دقيقة ذات ثقوب بقياس 0.45 ميكرون للتخلص من أي شوائب ولدقة قراءة النتائج، ثم قراءة الامتصاصية على مقياس الطيف الضوئي بوجود شاهد يحوي وسط الانحلال بدون السيليكوكسيب.

4.2.2. تحديد نماذج حركية التحرر لمضغوطات الصيغ المحضرة

تم تحديد نموذج حركية التحرر لمضغوطات كل صيغة من الصيغ المدروسة وذلك بعد حساب الكميات المتحررة للسيليكوكسيب منها خلال كل فترة زمنية محددة في اختبار الانحلال. حيث تم تحويل قيم هذه الكميات إلى صيغ رياضية باستخدام برنامج Excel تسمى نماذج حركيات التحرر التي تدرس العلاقة بين كمية الدواء المنحلة من الشكل الصيدلي والزمن، وهي أربعة نماذج: نموذج التحرر من الرتبة صفر (zero order)، نموذج التحرر من الرتبة الأولى (first order)، نموذج

التحرر Higuchi, نموذج التحرر Korsmeyer – peppas. وتم تحديد أس التحرر (Release exponent n) ومعامل التحديد (Correlation coefficient r2) لكل صيغة مقترحة وفق النماذج الأربع السابقة. وبناء على النتائج الحاصلة تم تحديد آلية تحرر الدواء (انتشار أو تآكل) من المضغوطات المحضرة.

3. النتائج ومناقشتها

تم تحديد نموذج حركية التحرر لمضغوطات كل صيغة من الصيغ المدروسة وذلك بعد حساب الكميات المتحررة للسيليكوكسيب منها خلال كل فترة زمنية محددة في اختبار الانحلال. حيث تم تحويل قيم هذه الكميات إلى صيغ رياضية باستخدام برنامج Excel تسمى نماذج حركيات التحرر التي تدرس العلاقة بين كمية الدواء المنحلة من الشكل الصيدلي والزمن، وهي أربعة نماذج: نموذج التحرر من الرتبة صفر (zero order)، نموذج التحرر من الرتبة الأولى (first order)، نموذج التحرر Higuchi, نموذج التحرر Korsmeyer – peppas. وتم تحديد أس التحرر (Release exponent n) ومعامل التحديد (Correlation coefficient r2) لكل صيغة مقترحة وفق النماذج الأربع السابقة. وبناء على النتائج الحاصلة تم تحديد آلية تحرر الدواء (انتشار أو تآكل) من المضغوطات المحضرة.

1.3. تحديد الخواص الفيزيائية لحثيرات الصيغ المحضرة.

تم تحديد الخصائص الفيزيائية ل 6 صيغ تجريبية من حثيرات السيليكوكسيب وعرضها في الجداول 3-4.

الجدول (3): الخصائص الفيزيائية لصيغ حثيرات السيليكوكسيب المحضرة

الصيغة Formulation (F)	الرطوبة Moisture %	الكثافة الظاهرية Bulk density, g/cm3	الكثافة الربتية Tapped density, g/cm3	معامل هوسنر Hausner index	منسب كار Carr index, %
		القيمة الوسطى ± الانحراف المعياري Average values ± SD			
11	2,85 ± 0,12	0,559 ± 0,0001	0,673 ± 0,0002	1,20 ± 0,0003	16,97 ± 0,025
12		0,561 ± 0,0001	0,665 ± 0,0002	1,18 ± 0,0007	15,65 ± 0,051
21	3,19 ± 0,095	0,564 ± 0,0003	0,689 ± 0,0004	1,22 ± 0,0001	18,16 ± 0,01
22		0,581 ± 0,0003	0,676 ±	1,16 ±	14,06 ±

[1] حالة الصيغة قبل إضافة مادة مزلقة.

[2] حالة الصيغة بعد إضافة مادة مزلقة.

			0,0004	0,0001	0,0081
31	3,08 ± 0,11	0,571 ± 0,0004	0,682 ± 0,0004	1,19 ± 0,0002	16,27 ± 0,014
32		0,583 ± 0,0005	0,661 ± 0,0006	1,11 ± 0,0001	11,80 ± 0,01
41	2,96 ± 0,081	0,596 ± 0,0007	0,718 ± 0,0007	1,20 ± 0,0001	16,98 ± 0,0095
42		0,612 ± 0,0007	0,694 ± 0,0009	1,11 ± 0,0001	11,81 ± 0,014
51	3,19 ± 0,081	0,605 ± 0,0009	0,753 ± 0,0014	1,24 ± 0,0004	19,63 ± 0,029
52		0,621 ± 0,0009	0,725 ± 0,0013	1,16 ± 0,0003	14,34 ± 0,022
61	2,97 ± 0,079	0,599 ± 0,0010	0,741 ± 0,0016	1,23 ± 0,0005	19,14 ± 0,034
62		0,618 ± 0,0011	0,725 ± 0,0015	1,17 ± 0,0003	14,77 ± 0,027

كما يتبين من البيانات الواردة في الجدول 4، فإن أعلى قيمة لكثافة توزع الحثيرات للصيغ المحضرة كانت عند استخدام المنخل ذي أبعاد الفتحات التي تتراوح بين 180–250 ميكرون، وبالتالي فإن حثيرات كل صيغة لها أحجام متناسبة لضمان جرعة موحدة متجانسة من المادة الفعالة.

2.3. تحديد الخواص الفيزيوكيميائية لمضغوطات الصيغ المحضرة.

تم الحصول على عينات المضغوطات من صيغ الحثيرات المحضرة وتحديد خصائصها الدستورية، حيث لوحظ أن: قيم متوسط الوزن لمضغوطات الصيغ تتراوح بين 596,65 ± 10,99 و 607,8 ± 7,61 ملغ، قيم القساوة في حدود المجال بين 8,89 ± 0,57 و 11,61 ± 0,34 كغ/سم2، أظهر اختبار الهشاشية لكل الصيغ أن قيمتها أقل من 1% وهو مقبول دستورياً. أيضاً متوسط محتوى السيليكوكسيب في المضغوطات كان ضمن المجال بين 100.076–103.61%، وهو ما يلبي متطلبات دستور الأدوية التي تشترط أن يكون المحتوى الكمي من المادة الفعالة في كل عينة محضرة ضمن المجال 90 – 110% « Uniformity of Dosage Units 905» USP 43 NF 38, Том 4 [14].

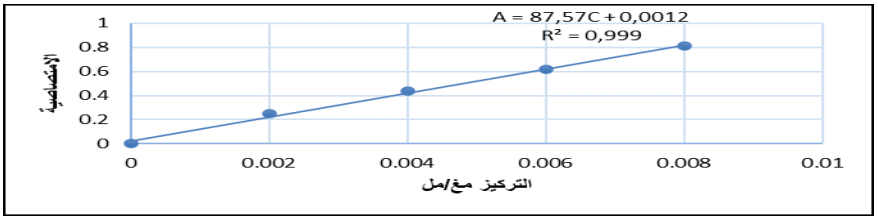
3.3. تحضير سلسلة عيارية للسيليكوكسيب في وسط قلوي pH = 7.4

تم إذابة 2 مغ من السيليكوكسيب في وقاء فوسفاتي ذو pH=7.4 بحجم 50 مل ثم ترشيحه باستخدام ورق ترشيح مخبري ذي قياس 0.45 ميكرون فيكون تركيز المحلول الناتج 0.04 مغ/مل. انطلاقاً من المحلول الناتج تم تحضير ثلاثة محاليل آخرى وفق التراكيز الآتية (0.03 مغ/مل, 0.02 مغ/مل, 0.01 مغ/مل). بعد ذلك تم أخذ 1مل من كل محلول من المحاليل الأربعة السابقة وتمديدها إلى 5مل

باستخدام الوقاء القلوي المستخدم، فحصلنا على التراكيز الجديدة التالية (0.002مغ/مل, 0.004مغ/مل, 0.006مغ/مل, 0.008مغ/مل). ثم تم قياس امتصاصية كل محلول من المحاليل الأربعة الجديدة ثلاث مرات عند طول موجة 252 نانومتر وأخذ متوسط الامتصاصيات مع حساب الانحراف المعياري في الجدول 5. بواسطة برنامج Excel تم استخلاص المعادلة التالية (A= 87.57C + 0.0012) في الشكل (1) التي يمكن من خلالها حساب تراكيز العينات المسحوبة بعد معرفة امتصاصياتها. بعد حساب التراكيز حسبت الكمية المتحررة من السيليكوكسيب كنسبة مئوية عند كل زمن محدد من خلال القانون الدستوري التالي هو $Q = (C.v.n)/D. 100\%$ حيث n معامل التمديد, D الجرعة المستخدمة من السيليكوكسيب.

الجدول (5): قيم امتصاصيات وتراكيز السلسلة العيارية المحضرة للسيليكوكسيب في وسط قلوي

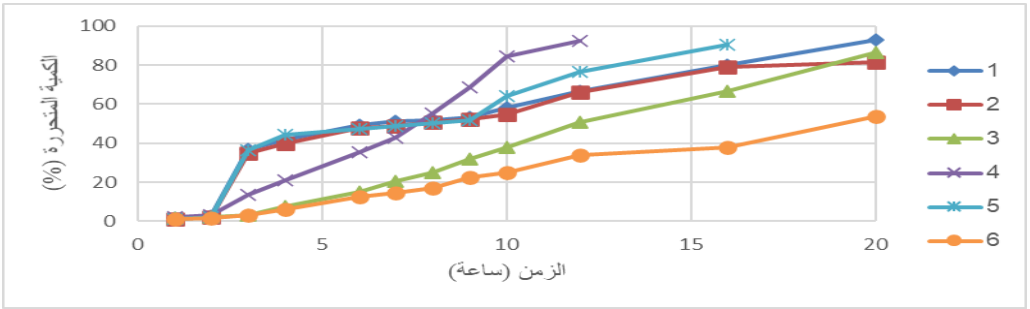
التركيز مغ/مل	0	0.002	0.004	0.006	0.008
الامتصاصية (متوسط ثلاث قيم ± الانحراف المعياري)	0	0.1825±0.005	0.346±0.009	0.524±0.002	0.705±0.006



الشكل (1): السلسلة العيارية للسيليكوكسيب في وقاء قلوي PH = 7.4

4.3. دراسات التحرر للسيليكوكسيب بالزجاج في وسط قلوي pH=7.4.

يبين الشكل (2) نتائج دراسات التحرر لجميع مضغوطات الصيغ المحضرة في وسط قلوي ذات pH=7.4.



الشكل (2): دراسة تحرر السيليكوكسيب من الصيغ النموذجية في وقاء قلوي PH = 7.4

أجريت دراسات التحرر في وسط قلوي مضاف له SLS بتركيز 1%. تم سحب العينات المطلوبة خلال الفترات الزمنية (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, h20) حيث اكتفينا بمقدار السحب عند آخر زمن بعد 20 ساعة من بدء الاختبار. نلاحظ من الشكل أظهرت الصيغة الأولى الحاوية على HPMC-k100M بمقدار 110ملغ لكل مضغوطة تحرر عالي 93.02% خلال أطول فترة ممكنة 20 ساعة وهذا يعود إلى لزوجة البوليمير المستخدم والمقدرة ب 100ألف سانتي بواز. أما الصيغة الثانية الحاوية على مزيج من بوليمير محب للماء HPMC مع بوليمير كاره للماء EC فقد حررت حوالي 81.47% من محتواها خلال 20 ساعة. فيما أن الصيغة الثالثة التي تحوي على مزيج من HPMC و CMC فهي ذات طبيعة أكثر ألفة للوسط الحيوي المائي وبالتالي حررت كمية أكبر من سابقتها 86.56% خلال 20ساعة. لكن الخواص الفيزيوكيميائية للصيغ الثلاث السابقة جيدة دستورياً وبالتالي تعتبر هذه الصيغ مفضلة أكثر صناعياً. الصيغ الرابعة الحاوية على كاربوبول940 والخامسة التي تحتوي على إيتيل سيللوز حررت كمية أكبر من السيليكوكسيب ولكن خلال فترة أقصر مقارنة بالصيغ السابقة، وهذا يعود لقيم القساوة واللزوجة الأقل مقارنة بسابقاتها. وبالنظر إلى خواصها الفيزيائية فإن الصيغة 4 و 5 يتوقع أن تكون مناسبة أكثر لتحضير شكل صيدلاني آخر مقترح كالكبسولات مثلاً. أما الصيغة الأخيرة الحاوية على هيدروكسي بروبيل سيللوز عالي اللزوجة فقد حررت السيليكوكسيب بنسبة 53.56% فقط خلال 20 ساعة. باعتقادنا بعد الرجوع لخواص الصيغة الأخيرة فإن سبب كمية التحرر المنخفضة هو قساوة المضغوطات المرتفعة حيث بلغت ما يقارب 11 كغ/سم2 بالإضافة إلى اللزوجة العالية ل هيدروكسي بروبيل سيللوز وكميته المرتفعة المحتواة فيها، حيث يمكن أن يمتد التحرر منها حتى يومين متتاليين وهذا غير مفضل صيدلانياً [16].

5.3. دراسات حركية التحرر للسيليكوكسيب من مضغوطات الصيغ المحضرة

يبين الجدول (6) بيانات حركية تحرر المادة الفعالة لمضغوطات الصيغ المحضرة.

الجدول (6): بيانات حركية التحرر لكل صيغة من صيغ السيليكوكسيب مديد التحرر المحضرة

الصيغة	معامل التحديد r^2				أس التحرر n
	r^2 0	r^2 1	r^2 higuchi	r^2 korsmeyer-peppas	
F1	0.7983	0.9128	0.9511	0.7815	1.22
F2	0.8701	0.9681	0.9185	0.8903	1.51
F3	0.9781	0.913	0.897	0.9425	1.46
F4	0.9812	0.9107	0.9205	0.975	1.63
F5	0.864	0.8312	0.8906	0.7703	1.76
F6	0.7961	0.888	0.9105	0.9313	1.89

نلاحظ من الجدول السابق أن الصيغة الأولى الحاوية على 110 ملغ من HPMC-k100M أظهرت تحرر يتبع نموذج هيغوشي عند أكبر قيمة معامل تحديد r2 = 0.9511. وهذا يفسر بسبب تناقص كمية الدواء المتحرر مع الزمن نظراً لزيادة طول المسار الذي يجب أن يسلكه الدواء مع الوقت بسبب اللزوجة العالية للبوليمير المستخدم. أما الصيغتان الثانية الحاوية على مزيج من HPMC و EC فقد أظهرت تحرر يتبع نموذج الرتبة الأولى عندما كانت أكبر قيمة لمعامل التحديد r2 = 0.9681, أي أن التحرر يعتمد على كمية الدواء الأولية الموجودة ضمن الشكل الصيدلاني. أما الصيغتين الثالثة الحاوية على مزيج من HPMC و CMC والرابعة الحاوية على كاربوبول940 فقد كان نموذج التحرر فيهما يتبع الرتبة صفر مع قيم معامل تحديد لها تساوي 0.9812 , 0.9781 = r2 على التوالي, أي التحرر منها وفق هذه الرتبة يتم بمعدل ثابت وغير معتمد على تركيز الدواء. فيما أن الصيغة الخامسة الحاوية على إيتيل سيللوز الكاره للماء أظهرت تحرراً يتبع نموذج هيغوشي عند أكبر قيمة معامل تحديد هي r2 = 0.8906. الصيغة الأخيرة الحاوية على HPC عالي اللزوجة كانت أكبر قيمة لمعامل التحديد r2 = 0.9313 وتحررها يتبع نموذج كروسماير, أي هناك تناسب بين اللوغاريتم العشري للنسبة المئوية المتحررة التراكمية للدواء واللوغاريتم العشري للزمن. نلاحظ أيضاً أن قيمة أس التحرر n لجميع صيغ السيليكوكسيب المحضرة أكبر من 0.89 أي أن تحرر المادة الفعالة منها يحدث اعتماداً على آلية التآكل البوليميري (erosion release). أي عند تميه الطبقة الخارجية بشكل كامل نتيجة تماسها مع الوسط المائي المحيط تصبح سلاسل المتماثر مسترخية ومتميهة بشكل كامل، وتفقد طبقة الهلام استمراريتها مؤديةً إلى تآكل سطح القالب. حيث يستمر الماء بالنفاذ باتجاه لب المضغوطة حتى تتآكل الطبقة الهلامية بشكل كامل. وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات المشابهة حول تصنيع أشكال صيدلانية صلبة مديدة التحرر باستخدام البوليميرات السيللوزية المختلفة [17].

4. الاستنتاجات والتوصيات

نستنتج من هذه الدراسة أن الصيغ 1 و2 و3 المقترحة هي المفضلة أكثر صناعياً من بين الصيغ المحضرة مما يؤهلها لمزيد من دراسات الثبات المسرعة والطويلة الأمد لتحديد مدة الصلاحية، بالإضافة للدراسات السريرية. حيث يمكن استخدامها إما للحصول على مضغوطات مديدة التحرر كشكل صيدلاني نهائي، أو لتحضير كبسولات تحوي على حثيرات مطولة التأثير. إن هذه الأشكال الصيدلانية المديدة ملائمة للمرضى من كل النواحي، حيث تقلل الآثار الجانبية غير المرغوبة للدواء وتحسن مطاوعة المريض للعلاج وغير مكلفة اقتصادياً.

المراجع

[1] N. B. Demina, “Modern trends in development of the technology of matrix drug dosage forms with modified release (a review),” *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 50, no. 7, pp. 44–50, 2016, doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.

[2] World Health Organization (WHO), “Musculoskeletal conditions.” [Online]. Available:https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions.

[3] J. M. Hootman, C. G. Helmick, K. E. Barbour, K. A. Theis, and M. A. Boring, “Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US adults, 2015–2040,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 68, no. 7, pp. 1582–1587, 2016, doi: 10.1002/art.39692.

[4] I. N. Samartsev, S. A. Zhivolupov, and R. Z. Nazhmudinov, “Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a necessity basis of effectiveness and risk correlation conception,” *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova*, vol. 119, no. 12, pp. 124–131, 2019, doi: 10.17116/jnevro2019119121124.

[5] F. Meng, R. Ferreira, and F. Zhang, “Effect of surfactant level on properties of celecoxib amorphous solid dispersions,” *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 49, pp. 301–307, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2018.11.026.

[6] Pfizer Inc., “Celecoxib compositions,” U.S. Patent RE44048. [Online]. Available:http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=793.

[7] European Patent Office, “Celecoxib compositions,” EP 1049467 B1. [Online].Available:https://patentimages.storage.googleapis.com/1f/12/8b/0d155cbe051c78/EP1049467B1.pdf.

[8] M. V. Grigor’yeva, “Polymer systems with controlled release of bioactive compounds,” *Biotechnologia Acta*, vol. 4, no. 2, 2011.

[9] P. Salve, S. Aherrao, and N. Bali, “Development and evaluation of sustained release dosage form using hydrophilic and hydrophobic materials,” *Research Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 9, no. 5, pp. 481–489, 2016, doi: 10.5958/0974-360X.2016.00089.5.

[10] X. Qi *et al*., “Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 489, no. 1–2, pp. 210–217, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.007.

[11] K. A. A. Abdulhameed and N. A. Salih, “Controlled release of cefixime using sodium carboxymethyl cellulose polymer,” *Research Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 12, no. 9, pp. 4073–4079, 2019, doi: 10.5958/0974-360X.2019.00701.7.

[12] F. Zhang, F. Meng, Z. Y. Wang, and W. Na, “Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets,” *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 43, no. 2, pp. 190–203, 2017, doi: 10.1080/03639045.2016.1230625.

[13] S. K. Paulson *et al*., “Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: Effect of food and site of absorption,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 297, no. 2, pp. 638–645, 2001.

[14] United States Pharmacopeial Convention, *USP 43–NF 38*, 2022. [Online]. Available:https://www.uspnf.com/notices/usp-43-nf-38-online-table-contents-admissions.

[15] P. Thapa, A. R. Lee, D. H. Choi, and S. H. Jeong, "Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets," *Powder Technology*, vol. 310, pp. 92–102, 2017, doi: 10.1016/j.powtec.2017.01.021.

[16] L. Fitriani, R. Abdillah, and E. S. Ben, "Formulation of metformin HCl floating tablet using HPC, HPMC K100M, and the combinations," *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, vol. 4, no. 1, pp. 79–82, 2017, doi: 10.29208/jsfk.2017.4.1.201.

[17] S. Suslina and A. Alkhodri, "Preparation, evaluation and development celecoxib prolonged release (PR) tablets by using cellulose polyacrylic acid-based polymers," *Research Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 15, no. 4, pp. 1727–1731, 2022, doi: 10.52711/0974-360X.2022.00289.