

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

د. أحمد الخضري<sup>1</sup>

### 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 أخرى. **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 السيلولوزية كسواغات مساعدة من أجل ضبط تحرر السيليكوكسيب. تم اقتراح 6 صيغ نموذجية من حثيرات السيليكوكسيب وتحديد خواصها التكنولوجية، ومعدل التحرر بواسطة 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 مدرس، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، الجامعة الوطنية الخاصة

## 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 <sup>1</sup>

### 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.

---

1 Lecturer, Department of pharmaceutics and pharmaceutical technology, AL-Wataniya private university

## 1. مقدمة

يتم عادة تطوير أشكال صيدلانية جرعية ذات تحرر مديد فيما يتعلق بالمواد الفعالة لمختلف الزمر العلاجية الدوائية (المسكنات، مضادات الهيستامين، مضادات الالتهاب، وما إلى ذلك)، بما في ذلك العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية من أجل ضمان ثبات التركيز البلازمي ضمن النافذة العلاجية وتقادي أي تقلبات تطراً على التراكيز البلازمية، تقليل الجرعة الإجمالية المتأولة 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 مليوناً في عام 2040 [3]. أحد الأسس العلاجية لهذه الأمراض هي أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية [4]. توفر بعض الأدوية المضادة للالتهاب مثل (Celebrex<sup>®</sup>, Movalis<sup>®</sup>, Nimulid<sup>®</sup>) تخفيفاً سريعاً للأعراض الالتهابية، بما في ذلك الألم، بينما توفر أدوية أخرى مثل (Voltaren<sup>®</sup>, Ibutard<sup>®</sup>) (Ketorol<sup>®</sup>) تأثيراً طويلاً الأمد بسبب التحرر المضبوط للمادة الفعالة، وهو أمر مهم بشكل خاص للعلاج الطويل الأمد للألم.

السيليكوكسيب هو مضاد التهاب غير ستيرويدي انتقائي من أحدث جيل، ينتمي ل عائلة الكوكسيبات صيغته المجملية 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide. انحلاليته وفقاً لـدستور الأدوية: غير قابل للذوبان عملياً 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]. ينشط تخليق البروستاجلاندين نتيجة لتنشيطه إنزيم COX<sub>2</sub> بشكل انتقائي، ولا يؤثر على أنزيم COX<sub>1</sub> 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<sup>®</sup>) لشركة فايزر الأمريكية، أما في سوريا فهو متوفر ككبسولات ذات تحرر مباشر تحت عدة أسماء تجارية منها: (Celex<sup>®</sup>) لشركة ألفا و (Celecoxib<sup>®</sup>) لشركة ابن زهر.

في الكبسولات الجيلاتينية الصلبة، يوجد السيليكوكسيب على شكل حثيرات، يتم الحصول عليها بطريقة التحثير الرطب [6، 7]. 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 مائة، لوريل سلفات الصوديوم - عامل فعال على السطح يحسن ذوبان المادة الفعالة السيليكوكسيب غير القابلة للذوبان عملياً، بولي فينيل بيروليدون - عامل رابط أثناء التحثير، كروسكارميلوز الصوديوم - مادة مفتتة، وستيرات المغنسيوم - عامل مزلق، و/أو أفيسيل (سيللوز دقيق التبلور) - مادة مائة وعامل رابط. وفقاً لبراءة اختراع G.D. Searle & Co للصيغ الحاوية على السيليكوكسيب بجرعة دوائية 100 و 200 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 للزوجة، يمكن ضبط معدل وديناميكيات تحرر الدواء [8]. تستخدم المشتقات السيلوزية، مثل: هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز (HPMC) وإيثيل سلولوز (EC) [9] وهيدروكسي بروبيل سلولوز عالي اللزوجة (HPC<sub>n</sub>) وكربوكسي ميثيل سلولوز (CMC) على نطاق واسع لضبط تحرر المادة الفعالة [10, 11]، كما هو الحال مع درجات مختلفة للزوجة 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 بروتينات البلازما (يصل ارتباطه ل 97%) وتجنباً لحدوث آثار جانبية سيئة على المريض في حال حدوث فرط للجرعة غير متحكم به بعد تناول 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 لتحثيرات 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	Chemphine chemicals	المادة الفعالة	Celecoxib®

Hypromellose®	سواغ ضابط للتحرر	SUNHERE	هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC-κ100M	2
NISSO HPC-H®	سواغ ضابط للتحرر	Nippon Soda	هيدروكسي بروبيل سيللوز HPC <sub>n</sub>	3
Ethyl cellulose®	سواغ ضابط للتحرر	chemist group	إيتيل سيللوز EC-10cps	4
Tylose®	سواغ ضابط للتحرر	Vega	كربوكسي ميتيل سيللوز CMC	5
Carbomed 940®	سواغ ضابط للتحرر	Medulla	كاربوبول Carbopol-940	6
Comprecel®	سواغ مائي و رابط	MINGTAI	الأفيسيل MCC-Ph102	7
Povidone®	سواغ رابط	Farmasino	بولي فينيل بيروليدون PVP-κ30	8
Kolliphor® SLS Fine	سواغ محسن للانحلال	BASF	لوريل سلفات الصوديوم Sodium lauryl sulfate (SLS)	9
PHARMATOSE® 200M	سواغ ممدد	DFE pharma	لاكتوز مونوهيدرات Lactose monohydrate	10
Palmstar MGST®	سواغ مزلق	GREVEN	ستيرات المغنسيوم Magnesium stearate	11
Isopropyl alcohol®	سائل تحثير رابط	Merck	إيزوبروبانول Isopropanol	12

## 2.2 الطرائق

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

الجدول (2): مكونات الصيغ الصيدلانية لحيثرات السيليكوكسيب المحضرة

NO	Material, mg	Formulation (F)					
		1	2	3	4	5	6
1	Celecoxib	200	200	200	200	200	200
2	HPMC- κ100m	110	80	90	-	-	-
3	EC-10cps	-	50	-	-	90	-
4	CMC	-	-	40	-	-	-
5	Carbopol- 940	-	-	-	80	-	-
6	HPC <sub>n</sub>	-	-	-	-	-	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-κ30	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 وزن 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 USP 43 NF «Particle size distribution estimation by analytical sieving 786» 38, Tom 4 باستخدام عينة من المواد وزن 20.0 غ، ومناخل ذات ثقب بأحجام: 90، 150، 180، 250، 500، 850 ميكرون على جهاز المناخل الهزازة (EMS-8, China) [14]. أيضاً تم تحديد الكثافة الظاهرية للحثيرات وفقاً للطريقة الدستورية «Bulk Density and Tapped Density

4 USP 38, Tom 4 «616» 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 وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي (USP 38, Tom 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 [2UV/33] UV1800 (Shimadzu, Japan) 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 Apparatus 2 (Erweka, Germany) 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 مرشح دقيقة ذات تقوُب 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 ( $r^2$  Correlation coefficient) 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 ( $r^2$  Correlation coefficient) 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 لحيثيات الصيغ المحضرة.

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

الجدول (3): الخصائص الفيزيائية لصيغ حيثيات السيليكوكسيب المحضرة

الصيغة Formulation (F)	الرطوبة Moisture %	الكثافة الظاهرية Bulk density, g/cm <sup>3</sup>	الكثافة الرتيبة Tapped density, g/cm <sup>3</sup>	معامل هوسنر Hausner index	منسب كار Carr index, %
القيمة الوسطى ± الانحراف المعياري Average values ± SD					
1 <sup>1</sup>	2,85 ± 0,12	0,559 ± 0,0001	0,673 ± 0,0002	1,20 ± 0,0003	16,97 ± 0,025

<sup>1</sup> حالة الصيغة قبل إضافة مادة مزلفة.

1 <sup>2</sup>		0,561 ± 0,0001	0,665 ± 0,0002	1,18 ± 0,0007	15,65 ± 0,051
2 <sup>1</sup>	3,19 ± 0,095	0,564 ± 0,0003	0,689 ± 0,0004	1,22 ± 0,0001	18,16 ± 0,01
2 <sup>2</sup>		0,581 ± 0,0003	0,676 ± 0,0004	1,16 ± 0,0001	14,06 ± 0,0081
3 <sup>1</sup>	3,08 ± 0,11	0,571 ± 0,0004	0,682 ± 0,0004	1,19 ± 0,0002	16,27 ± 0,014
3 <sup>2</sup>		0,583 ± 0,0005	0,661 ± 0,0006	1,11 ± 0,0001	11,80 ± 0,01
4 <sup>1</sup>	2,96 ± 0,081	0,596 ± 0,0007	0,718 ± 0,0007	1,20 ± 0,0001	16,98 ± 0,0095
4 <sup>2</sup>		0,612 ± 0,0007	0,694 ± 0,0009	1,11 ± 0,0001	11,81 ± 0,014
5 <sup>1</sup>	3,19 ± 0,081	0,605 ± 0,0009	0,753 ± 0,0014	1,24 ± 0,0004	19,63 ± 0,029
5 <sup>2</sup>		0,621 ± 0,0009	0,725 ± 0,0013	1,16 ± 0,0003	14,34 ± 0,022
6 <sup>1</sup>	2,97 ± 0,079	0,599 ± 0,0010	0,741 ± 0,0016	1,23 ± 0,0005	19,14 ± 0,034
6 <sup>2</sup>		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 للصبغ المحضرة كانت عند استخدام المنخل ذي أبعاد الفتحات التي تتراوح بين 180–250 ميكرون، وبالتالي فإن حثيرات كل صبغة لها أحجام متناسبة لضمان جرعة موحدة متجانسة من المادة الفعالة.

### 2.3- تحديد الخواص الفيزيوكيميائية لمضغوطات الصبغ المحضرة.

تم الحصول على عينات المضغوطات من صبغ الحثيرات المحضرة وتحديد خصائصها الدستورية، حيث لوحظ أن: قيم متوسط الوزن لمضغوطات الصبغ تتراوح بين 10,99 ± 596,65 و 607,8 و 7,61 ± ملغ، قيم القساوة في حدود المجال بين 0,57 ± 8,89 و 0,34 ± 11,61 كغ/سم<sup>2</sup>، أظهر اختبار الهشاشية لكل الصبغ أن قيمتها أقل من 1% وهو مقبول دستورياً. أيضاً متوسط محتوى

<sup>2</sup> حالة الصبغة بعد إضافة مادة مزلفة.

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% USP 43 NF 38, «Uniformity of Dosage Units 905» Tom 4 [14].

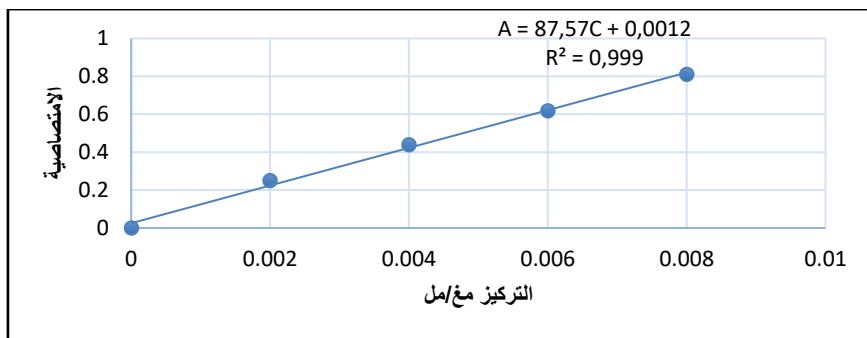
### 3.3. تحضير سلسلة عيارية للسيليكوكسيب في وسط قلوي pH = 7.4

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 أخرى وفق التراكيز الآتية (0.03 مغ/مل، 0.02 مغ/مل، 0.01 مغ/مل). بعد ذلك تم أخذ 1 مل من كل محلول من المحاليل الأربعة السابقة وتمديدها إلى 5 مل باستخدام الوقاء القلوي المستخدم، فحصلنا على التراكيز الجديدة التالية (0.002 مغ/مل، 0.004 مغ/مل، 0.006 مغ/مل، 0.008 مغ/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 حسب الكمية المتحررة من السيليكوكسيب كنسبة مئوية عند كل زمن محدد من خلال القانون الدستوري التالي هو  $Q = \frac{C.v.n}{D} \cdot 100\%$  حيث  $n$  معامل التمديد،  $D$  الجرعة المستخدمة من السيليكوكسيب.

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

pH=7.4

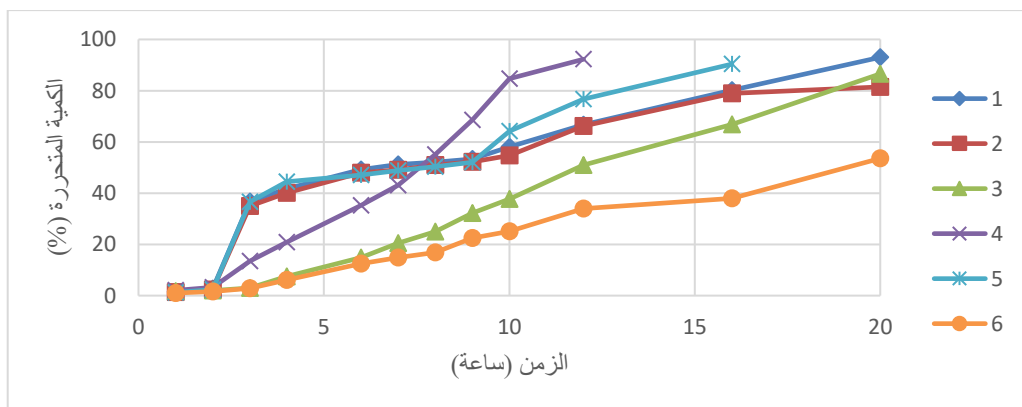
0.008	0.006	0.004	0.002	0	التركيز مغ/مل
0.705±0.006	0.524±0.002	0.346±0.009	0.1825±0.005	0	الامتصاصية (متوسط ثلاث قيم ± الانحراف المعياري)



الشكل (1): السلسلة العيارية للسيليوكسيب في وقاء قلوي pH = 7.4

#### 4.3. دراسات التحرر للسيليوكسيب 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 السيليوكسيب 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, 20h) 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 مضغوة تحرر عالي 93.02% خلال أطول فترة ممكنة 20 ساعة وهذا يعود إلى لزوجة البوليمير المستخدم والمقدرة ب 100 ألف 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 20 ساعة. لكن الخواص الفيزيوكيميائية للصيغ الثلاث السابقة جيدة دستورياً وبالتالي تعتبر هذه الصيغ مفضلة أكثر صناعياً. الصيغ الرابعة الحاوية على كاربوبول 940 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 بسابقتها. 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/سم<sup>2</sup> 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  $r^2 = 0.9511$ . 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  $r^2 = 0.9681$ , 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 كاربوبول 940 فقد كان نموذج التحرر فيهما يتبع الرتبة صفر مع قيم معامل تحديد لها تساوي 0.9812 , 0.9781  $r^2$  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  $r^2 = 0.8906$ . الصيغة الأخيرة الحاوية على HPC عالي اللزوجة كانت أكبر قيمة لمعامل التحديد  $r^2 = 0.9313$  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 تمييه الطبقة الخارجية بشكل كامل نتيجة تماسها مع الوسط المائي المحيط تصبح سلاسل المتماثر مسترخية ومتميهة بشكل كامل، وتنفذ طبقة الهلام استمراريته مؤديةً إلى تآكل سطح القالب. حيث يستمر الماء بالانفاذ 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 السيلوزية 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] Demina, N. B. Modern Trends in Development of the Technology of Matrix Drug Dosage Forms with Modified Release (A Review). Pharmaceutical Chemistry Journal. 2016;50(7):44-50. DOI:10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
- [2] World health organization (WHO). Musculoskeletal conditions. Available at:URL:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> (Date citing - 08.02.2021).
- [3] Hootman, J. M., Helmick, C. G., Barbour, K. E., Theis, K. A., & Boring, M. A. (2016). Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US adults, 2015-2040. Arthritis & rheumatology. 2016;68(7):1582-1587. DOI: 10.1002/art.39692. PubMed PMID: 27015600.

- [4] Samartsev, I. N., Zhivolupov, S. A., & Nazhmudinov, R. Z. Identifikatsiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv kak osnova kontseptsii neobkhodimosti sootneseniya effektivnosti i riskov [Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a necessity basis of effectiveness and risk correlation conception]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. CC Korsakova, 2019;119(12):124–131. DOI: 10.17116/jnevro2019119121124.
- [5] Meng, F., Ferreira, R., & Zhang, F. Effect of surfactant level on properties of celecoxib amorphous solid dispersions. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2019; 49, 301–307. doi: 10.1016/j.jddst.2018.11.026.
- [6] CELECOXIB COMPOSITIONS – Patent Pfizer company in USA No. RE44048. Available at: URL: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=793> (Date citing – 04.03.2013).
- [7] CELECOXIB COMPOSITIONS – European Patent Office – EP 1049467 B1. Available at: URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/1f/12/8b/0d155cbe051c78/EP1049467B1.pdf> (Date citing – 09.10.2002).
- [8] Grigor'yeva, M. V. "Polimernyye sistemy s kontroliruyemyem vysvobozhdeniyem biologicheskii aktivnykh soyedineniy." [Polymer systems with controlled release of bioactive compounds]. Biotechnologia Acta. 2011;4(2). UDK 544.773.432:615.272+66.095.26.
- [9] Salve, P., Aherrao, S., & Bali, N. Development and Evaluation of Sustained Release Dosage Form using Hydrophilic and Hydrophobic Materials. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2016;9(5):481–489. DOI: 10.5958/0974–360X.2016.00089.5.
- [10] Qi, X., Chen, H., Rui, Y., Yang, F., Ma, N., & Wu, Z. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent. International journal of

- pharmaceutics. 2015;489(1-2):210-217. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.007.
- [11] Abdulhameed, K. A. A., & Salih, N. A. Controlled Release of Cefixime using Sodium Carboxymethyl Cellulose Polymer. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2019;12(9):4073-4079. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00701.7.
- [12] Zhang, F., Meng, F., Wang, Z. Y., & Na, W. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets. Drug development and industrial pharmacy. 2017; 43(2), 190-203..doi: 10.1080/03639045.2016.1230625.
- [13] Paulson, S. K. 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. - 2001; 297(2). pp. 638-645.
- [14] USP43-NF38 (2022) The United States Pharmacopeial Convention, USA. Available at: URL: <https://www.uspnf.com/notices/usp-43-nf-38-online-table-contents-admissions>.
- [15] Thapa, P., Lee, A. R., Choi, D. H., & Jeong, S. H. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. Powder technology, 2017;310:92-102. Doi:10.1016/j.powtec.2017.01.021.
- [16] Fitriani, L., Abdillah, R., & Ben, E. S. Formulation of Metformin HCl Floating Tablet using HPC, HPMC K100M, and the Combinations. Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 2017; 4(1), 79-82.doi: 10.29208/jsfk.2017.4.1.201.
- [17] Suslina, S., & Alkhodri, A. Preparation, evaluation and development celecoxib prolonged release (PR) tablets by using cellulose polyacrylic acid-based polymers. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2022; 15(4): 1727-1731. DOI: <https://dx.doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00289>.