

تحضير وتقييم في الزجاج لأقراص مُعدّلة التحرّر من السيفوروكسيم أوكسيتيل ومقارنتها مع الأقراص التقليدية Preparation and in-vitro Evaluation of Modified Release Tablets based on Cefuroxime Axetil and Comparison with Conventional tablets

محمود شحرور ومحمد عثمان

Mahmoud Shahrour and Mohammad Othman

كلية الصيدلة - جامعة دمشق

Faculty of Pharmacy, Damascus University

الملخص Abstract:

تبدى الأشكال الصيدلانية الفموية معدلة التحرر ومديدة التحرر أفضلية على الأشكال التقليدية فيما يتعلق بتحسين التوافر الحيوي وزيادة مطاوعة المريض وتقليل الآثار الجانبية، تم في هذا البحث تحضير أقراص مديدة التحرر لمادة سيفوروكسيم أوكسيتيل باستخدام بلمرات محبة للماء بتركيز مناسبة، وصُممت هذه الأقراص بحيث تبقى محتبسة في المعدة وتتمتع بخصائص الطفو والالتصاق الحيوي، وذلك بإضافة مادة مولدة للغاز تؤمن طفو القرص في المعدة، واختيار بلمرات ذات خواص لصوقه حيويًا تؤمن التصاق القرص بالغشاء المخاطي للمعدة. تم العمل على بلمرات الكاربوبول p934 والشيتوزان مرتفع الوزن الجزيئي (HMW) و HPMC K4M و HPMC K15M بنسب مختلفة ومشاركة أفضل الصيغ مع الكاربوبول p934، ودراسة سلوك تحرر المادة الفعالة منها في الزجاج في وسط نوبان يحاكي حموضة المعدة، ودراسة التأثير الفيزيائي بين المادة الفعالة والسواغات باستخدام المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء والمسح الحراري التفاضلي. أظهرت نتائج الدراسة أن الصيغة الحاوية على مشاركة بلمر HPMC K4M بتركيز 15% مع الكاربوبول p934 بتركيز 5% توافقت متطلبات دستور الأدوية USP 38 للأشكال المديدة خلال 12 ساعة.

Modified-Release oral dosage forms including Extended-Release have many advantages over traditional oral dosage forms, especially in improving bioavailability, improving patient compliance, and reducing relating adverse effects. In this research extended-release tablets of Cefuroxime Axetil (CA) were prepared using proper concentrations of hydrophilic polymers, these tablets were designed to be gastro-retentive too by Floating and Bioadhesion mechanisms. A gas-generation material was included to make the tablets float over gastric content, bioadhesive polymers were also included to make the tablets adhere to gastric mucosa when stomach is empty. Carbopol 934p, high molecular weight Chitosan, HPMC K4Mm and HPMC K15M were worked on in different ratios, and the best polymer was blended with Carbopol 934p. The behavior of in-vitro CA releases in a medium that simulates the acidity of the stomach were studied, Physical interactions between active material and excipients were studied FTIR spectroscopy and Differential Scanning Calorimetry DSC. The results show that the formula containing a combination of HPMC K4M 15% and Carbopol 934p 5% complies with USP 38 criteria for Extended release within 12 hours.

الكلمات المفتاح Key words:

سيفوروكسيم أوكسيتيل، بلمرات محبة للماء، الأشكال مديدة التّحرّر، الأشكال الطافية واللصوقة حيويًا، حرائك التّحرّر
Cefuroxime Axetil, Hydrophilic polymers, Extended-release dosage forms, Floating Bioadhesive dosage forms, Release kinetics

المقدمة Introduction

تبدى الأشكال الصيدلانية الفموية التقليدية مساوئ عديدة، من بينها الحاجة إلى تكرار الجرعة وخصوصاً في الأدوية ذات نصف العمر الحيوي القصير، إضافةً إلى تأرجح التراكيز البلازمية والذي يسبب تأثيرات جانبية غير مرغوبة. في حين أنّ الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر تؤمن توافراً حيوياً أفضل، وتكرار جرعات أقل، ما يحسن من مطاوعة المريض، ويزيد كفاءة العلاج، ويقال للتأثيرات الجانبية. [1]

تعد الأشكال ذات التحرر المديد (Extended release) من الأشكال معدلة التحرر، حيث يتحرر الدواء منها ببطء مع المحافظة على التراكيز البلازمية ضمن الهامش العلاجي لفترة طويلة من الوقت، تتراوح عادةً بين 8-12 ساعة. [2]

تتميز الأشكال الجرعية مديدة التحرر عن الأشكال ذات التحرر التقليدي بما يلي:

- تخفيض تواتر وشدة التأثيرات الجانبية الجهازية والموضعية.
- استخدام كميةٍ كئيبةٍ أقل من الدواء.
- يخفّض استخدام الأشكال مديدة التحرر تموج مستويات الدواء البلازمية، وخاصةً الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة.
- تحكّم أكبر بتركيز الدواء في الدم، وبالتالي تحسّن الفعالية العلاجية للدواء.
- تحسين مطاوعة المريض من خلال تخفيض عدد الجرعات المأخوذة وإمكانية المحافظة على التأثير الدوائي أثناء فترات النوم ليلاً حيث لا يوجد إمكانية لأخذ الدواء.
- خفض متوسط كلفة معالجة الأمراض المزمنة مقارنة بالأشكال التقليدية.
- تحسين التوافر الحيوي لبعض الأدوية. [3,4]
- يمكن الوصول للتحرر المديد للأدوية باستخدام نظم مختلفة:
- نظم القوالب المحبة للماء Hydrophilic matrix systems.
- نظم القوالب البلمرية غير المنحلة Insoluble Polymer Matrix.
- النظم الحلولية Osmotic Systems.
- النظم مضبوطة التحرر بالغشاء Membrane-Controlled Systems.
- نظم الاحتباس المعدي (Gastroretention Systems). [5]

تم في هذا البحث اختيار نظم القوالب المحبة للماء والمحتبسة معدياً، لتحضير أقراص مديدة التحرر لمادة سيفوروكسيم أكسيتيل، وفيها يُمزج الدواء مع بلمرٍ محب للماء وقابل للانتباج بشكل مسحوق أو حثيرات، ويُحصّر القرص في النهاية بالضغط المباشر أو بالحثير الجاف (الضغط المضاعف). عند تعرّض القرص للسوائل يبدأ البلمر بالانتباج ويشكّل هلاماً مائياً، يتحرر منها الدواء المحتجز بين سلاسل البلمر ببطء، أو يتحرر الدواء عن طريق تآكل الهلامية وتحرر الدواء المحتجز ضمنها، [5]

ولضمان احتباس الشكل الجرعي في المعدة تمّ إضافة بيكربونات الصوديوم كمادة مولدة للغاز عند تماسها مع الوسط المعدي الحمضي تؤمن الطفو، كما أنّ البلمرات التي تمّ اختيارها تبدي خواصّ التصاق حيوي جيدة. [6,7]

مادة سيفوروكسيم أكسيتيل المستخدمة في هذا البحث هي طليعة دواء للصاد الحيوي سيفوروكسيم، والذي ينتمي إلى الجيل الثاني من السيفالوسبورينات، وهو فعّال تجاه مجموعة واسعة من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، ويستخدم في الإنتانات الناجمة عن جراثيم متحمسة له. يُصنف سيفوروكسيم أكسيتيل في نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي Biopharmaceutical Classification System (BCS) ضمن أدوية الصف الثاني [8]، أي أنّه يملك ذوبانية منخفضة ونفاذية عالية. يتراوح توافره الحيوي بين 37-52% مع أو دون وجود طعام في المعدة [9]. ونصف عمره الحيوي قصير نسبياً يتراوح بين 1.2-1.6 ساعة [9]. يزيد استخدام الأشكال التقليدية للسيفوروكسيم أكسيتيل من خطورة تشكّل مقاومة جرثومية [10]، وتسبب تأثيرات جانبية هضمية مثل ألم في البطن والإسهال [9]. نجح Bansal وزملاؤه بتحضير أقراص طافية ولصوقة حيوياً مديدة التحرر لمدة 24 ساعة، باستخدام نسب مختلفة من Poly Ethylene Oxide (PEO 303) 303 مع HPMC K100M LV CR [11]. كما نجح Rao وزملاؤه بتحضير أقراص طافية في المعدة لمدة 12 ساعة، عند استخدام نسب مناسبة من كلٍ من HPMC K4M و HPMC K15M، وبالاستعانة بيكربونات الصوديوم كمادة مولدة للغاز [12]. أمّا Manohar وزملاؤه فقد نجحوا بتحضير أقراص طافية ولصوقة معدياً مديدة التحرر لمدة 12 ساعة باستخدام نسب مناسبة من HPMC K4M و Carbopol 934p وبيكربونات الصوديوم [13]. تمّ التركيز غفي هذا البحث على الشيتوزان، والذي يعد الشيتوزان chitosan

حُضِّرَت الأقراص الحاوية على السيفوروكسيم أكسيتيل (125مغ) بالضغط المباشر، استعملت في الصيغ الأربعة عشر المُحضَّرة ببيكربونات الصوديوم بتركيز 10% كعامل مولد للغاز، وشمعات المغنيزيوم بتركيز 2% كعامل مزلق، والأيروزيل بتركيز 0.5% كمحسن للانسياب، واللاكتوز المجفف بالإرذاذ كمية كافية حتى (300مغ) كعامل ممدد، بالإضافة إلى البلمرات المحبة للماء الموضحة في الجدول 1 والمستخدم كعوامل رابطة ومشكلة للقالب، حُضِّرَت الصيغ السابقة وفق الترتيب الآتي:

- i. نُخِلت المكونات جميعها ما عدا الأيروزيل وشمعات المغنيزيوم على منخل رقم mesh60 قياس فتحاته 250 مكم.
- ii. وُزِن كل مسحوق على حدة باستخدام ميزان حساس.
- iii. مُزِجت كل من السيفوروكسيم أكسيتيل مع البلمرات المستخدمة وبيكربونات الصوديوم واللاكتوز المجفف بالإرذاذ.
- iv. أُضِف الأيروزيل وشمعات المغنيزيوم مع المزج لمدة دقيقتين.
- v. ضُغَط المزيج الناتج بآلة ضغط مخبرية ذات قطر مكبس 10 ملم.

2- تحضير المحلول العياريّ والمسح الطيفي للسيفوروكسيم أكسيتيل:

أُجْرِي مسح المادة الفعالة بواسطة مقياس الطيف الضوئيّ بالأشعة فوق البنفسجية ضمن مجال 190-400 نانومتر لتحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي λ_{max} . كما أُجْرِي مسح طيفي لشاهد يحوي السواغات المستخدمة للتأكد من عدم وجود تداخل بين السيفوروكسيم أكسيتيل والسواغات المستخدمة قد يؤثر على الامتصاص.

حُضِّرَت سلسلة عيارية من محلول المادة الفعالة باستعمال وسط انحلال حمض كلور الماء ذي التركيز 0.07 N وذي pH 1.15 = على النحو الآتي: حُضِّر محلول أول للسيفوروكسيم أكسيتيل بتركيز 1000 مكغ/مل وذلك بإذابة 100 مغ في 100 مل من حمض كلور الماء (pH=1.15)، غُرِّض المحلول للأموح فوق الصوتية لإتمام

الأكثر بحثاً في الوقت الحالي، وهو عديد سكريد موجب الشحنة، يتميز بتوافقه الحيوي وقابليته للتحلل البيولوجي وسميته المنخفضة. كما يمتلك مرونة سلاسل كافية للاحتراق ويوفر توصيل الدواء عبر آلية اللصق المخاطي لتعزيز الامتصاص عن طريق الخلايا المجاورة، وهذا سبب أهميته الكبيرة. [14]

المواد والطرائق Materials and methods

المواد Materials:

سيفوروكسيم أكسيتيل (Cefuroxime Axetil) من شركة (Covelant, India)، الكاربوبول (Carbopol 934p) من شركة (Lubrizol - India)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز (HPMC K4M-K15M) من شركة (Lubrizol - India)، الشيتوزان (Chitosan) من شركة (Sigma, Germany)، بيكربونات الصوديوم (NaHCO₃) من شركة (Nitrika, India)، اللاكتوز المجفف بالإرذاذ (Dried Lactose) من شركة (Chempifine, India)، شمعات المغنيزيوم (Magnesium Stearate) من شركة (Nitrika, India)، ثاني أكسيد السيليكون الغرواني (Aerosil) من شركة (Chempifine, India).

الأجهزة Equipments:

مقياس الطيف الضوئيّ (UV Spectrophotometer, T80, سرعة الذوبان Pharmatest)، آلة ضغط مخبرية وحيدة المكبس (ERWEKA AR 402, Type EK0, Germany)، ميزان حساس (Sartorius GP 2102, Germany)، ميزان تحليلي (Sartorius weighing - Goettingen, Germany)، مناخل دستورية (CISA- Sieve Shaker, RP-09, Spain)، قياس درجة حموضة الوسط (HANNA, pH211- Microprocessor pH Meter)، الأمواج فوق الصوتية (Digital ultrasonic cleaner PHYLO)، مقياس القساوة والقطر والسماكة (ERWEKA TBH 300S)، مقياس الهشاشة (ERWEKA TAR 20)، تقطير الماء (Automatic water still DESA 0041 SHIN- SAENG).

الطرائق Methods:

- 1- تحضير مختلف الصيغ المقترحة لأقراص السيفوروكسيم أكسيتيل:

الجدول (1): الصيغ المُحضَّرة من سيفوروكسيم أكسيتيل

الصيغ	المادة (مغ) Cefuroxime Axetil (mg)	Carbopol 934p (%) mg	Chitosan (%) mg	HPMC K4M (%) mg	HPMC K15M (%) mg
F1	125	(%5) 15			
F2	125	(%10) 30			
F3	125		(%15) 45		
F4	125		(%20) 60		
F5	125			(%10) 30	
F6	125			(%15) 45	
F7	125				(%10) 30
F8	125				(%15) 45
F9	125	(%5) 15	(%20) 60		
F10	125	(%10) 30	(%20) 60		
F11	125	(%5) 15		(%15) 45	
F12	125	(%10) 30		(%15) 45	
F13	125	(%5) 15			(%10) 30
F14	125	(%10) 30			(%10) 30

Average والانحراف النسبي المئوي Percentage Deviation. يصنف دستور الأدوية البريطاني 2020، الانحراف النسبي المئوي المسموح للاختلاف كما هو موضح في الجدول (2): [17]

الجدول (2): قيم الانحراف النسبي المئوي المسموحة حسب BP 2020

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

عملية الانحلال، ثم أخذ من المحلول السابق 3 مل ومُدَّت في بالون معايرة 100 مل حتى خط العيار مع المزج، للحصول على محلول تركيزه يساوي 30 مكغ/مل، سُحب بعد ذلك باستخدام ممص معاير أحجام مناسبة 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8 مل من المحلول السابق ومُدَّت كلٌّ منها في بالون معايرة سعة 10 مل بوسط الانحلال المدروس لتحضير محاليل بتركيز تبدأ من 3 مكغ/مل حتى 24 مكغ/مل، قيسَت هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي البالغة 280 nm، تم تكرار التجربة 3 مرات وأُخذت قيم الوسطي وحُسب الانحراف المعياري. [15,16]

3- الفحوص المطبقة على الأقراص بعد الضغط:

3-1- اختبار اختلاف الوزن Weight Variation Test:

أجري هذا الفحص وفق دستور الأدوية البريطاني حيث تم انتقاء 20 قرص بشكل عشوائي من كل صيغة، وزنت الأقراص إفرادياً باستخدام ميزان حساس بدقة تعادل 0.01 غ ثم حسب المتوسط

4- فحص الذوبان Dissolution Test:

أُجري الفحص على 6 أقراص من كل صيغة في جهاز فحص الذوبان حسب طريقة USP 38 وفق الشروط الآتية:

الجهاز: الثاني (المجداف)

الوسط: 900 مل من محلول حمض كلور الماء (N 0.07) و (pH=1.15)، [21]

سرعة الدوران: 50 دورة في الدقيقة.

درجة الحرارة: 37 درجة مئوية ± 0.5

زمن الاعتين: 0.5، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 8، 10، 12 ساعة.

الإجراء: سُحبت عينات حجم كل منها 1 مل عند الأزمنة السابقة

وَعُوّضَ وسط الذوبان بنفس الحجم من الوسط النقي، مُدّدت

العينة في بالون معايرة سعته 10 مل، ثم رُشحت العينات

المسحوبة بمراشح ميكرونية 0.45 مكم، قيس بعد ذلك

الامتصاص لكل عينة بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة

(280 نانومتر)، حُسبت تراكيز السيفوروكسيم أكسيتيل في وسط

الذوبان باستخدام معادلة السلسلة العيارية .

حُسبت النسبة المئوية لكمية الدواء المتحررة Q% كما يلي:

$$Q\% = (C \times V \times dr \times 100) / \text{Dose}$$

$$Q\% = (C \times 900 \times 10 \times 100) / 125,000$$

$$Q\% = 7.2 \times C$$

C: تركيز السيفوروكسيم أكسيتيل في وسط الذوبان.

dr: نسبة التمديد، وتساوي 10.

V: حجم وسط الذوبان، ويساوي 900 مل.

Dose: كمية السيفوروكسيم أكسيتيل في القرص المُحصّر

(مكغ). [11,12]

5- توافق نسب تحرر الدواء من الصيغ مع الحدود

الدستورية:

تم التأكد من موافقة تحرر سيفوروكسيم أكسيتيل من مختلف

الصيغ المُحصّرة للشروط الدستورية التي نص عليها USP38

NF 33 - للصيغ مديدة التحرر، وحُدّدت ثلاث نقاط كما في

الجدول 3: [22,23]

6- دراسة نماذج حركية تحرر الدواء في الزجاج:

تم حساب المتتابقات الخاصة بكل نموذج من نماذج الحركة

المدروسة لكل صيغة من الصيغ الخمس واختيار النموذج الأمثل

الذي يعبر عن حركية تحرر سيفوروكسيم أكسيتيل من الصيغة،

3-2- اختبار القساوة والقطر والسماعة Hardness,**Diameter and Thickness Test**

أُجري قياس القساوة والقطر والسماعة لعينات مؤلفة من 6 أقراص

من كل صيغة من الصيغ المُحصّرة باستخدام مقياس القساوة

والقطر والسماعة ERWEKA TBH 300S. [18]

3-3- اختبار الهشاشة Friability Test:

أُجري قياس النسبة المئوية لهشاشة الأقراص المُحصّرة

باستخدام مقياس الهشاشة ERWEKA TAR 20 حيث تم

الاختبار بوزن 20 قرص ثم وضعها داخل الجهاز. شُغّل

الجهاز بسرعة 25 دورة بالدقيقة لمدة 4 دقائق، بعدها أُخذت

الأقراص وأزيل عنها الغبار ووزنت من جديد، تُحسب قيمة

الهشاشة من العلاقة:

$$\% \text{الهشاشة} = (Wb - Wa) / Wb \times 100$$

حيث: Wb وزن الأقراص قبل الاختبار، Wa وزن الأقراص بعد

الاختبار

وتكون النتيجة مقبولة دستورياً ما لم تتجاوز قيمة الهشاشة

1%. [19]

3-4- معايرة المحتوى من المادة الفعالة Drug**Content**

أُجريت معايرة المادة الفعالة في مختلف الصيغ المُحصّرة، حيث

أُخذت 10 أقراص من كل صيغة وسُحقت، ثم أُخذت عينة مكافئة

لـ 125 ملغ ووضعت في بالون معايرة سعة 100 مل وتم الحل

بمحلول حمض كلور الماء 0.07 نظامي بالاستعانة بالأموح

فوق الصوتية وأكمل الحجم حتى خط العيار لنحصل على محلول

تركيزه 1250 مكغ/مل، بعدها رُشح المحلول الناتج بمراشح

0.45 ميكرون وأخذ من الرشاحة 1 مل ونُقلت إلى بالون معايرة

سعة 100 مل، وأكمل الحجم حتى 100 مل بوسط الانحلال

لنحصل على محلول تركيزه 12.5 مكغ/مل، تمت معايرة المادة

الفعالة في المحلول النهائي من خلال أخذ عينة وقياس

امتصاصها بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة (280

نانومتر) مقابل عياري بتركيز 12.5 مكغ/مل، وطُبق القانون:

معايرة المادة الفعالة = امتصاص المجهول / امتصاص

العياري $\times 100$ [20]

يجب أن تحتوي أقراص السيفوروكسيم أكسيتيل ما لا يقل عن

90%، وما لا يزيد عن 110% من الكمية المعنونة [21].

7- دراسة التأثيرات بين المادة الفعالة والسواغات:

7-1- انعراج الأشعة السينية X-Ray diffraction:

تم تحليل سيفوروكسيم أكسيتيل باستخدام جهاز STOE Transmission Diffractometer System STADI P المزود بـ [CuKα] كمصدر لأشعة X ذات طول موجة $\lambda = 1.54 \text{ nm}$ وموحد طول موجة من الجرمانيوم. كان نمط المسح $\omega: 2\theta$ ، وتراوحت قيمة الزاوية 2θ بين $2-90^\circ$ ، بمعدل مسح $2\theta/\text{min} = 0.5^\circ$ ، وذلك لمعرفة إذا كانت بنية سيفوروكسيم أكسيتيل بلورية crystalline أو لا بلورية amorphous.

7-2- المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء FTIR Spectroscopy:

أجري المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز BRUKER ALPHA FT-IR spectrum ضمن مجال الأعداد الموجية 4000-400 wave number سم⁻¹، بهدف تحري وجود تأثيرات فيزيائية بين المادة الفعالة والسواغات المستخدمة بنسب 1:1.

7-3- المسح الحراري التفاضلي Differential Scanning Calorimetry (DSC):

أجري المسح الحراري التفاضلي بواسطة جهاز SETARAM DSC 131 ضمن مجال درجات حرارة متزايدة من $25 - 450^\circ \text{C}$ ، بمعدل 10 درجات مئوية/دقيقة، وتحت تدفق غاز الأروث N_2 بمعدل 100 مل/دقيقة، باستخدام بوتقة ألومنيوم بسعة 30 ميكرو ليتر. وذلك بوزن عينات 5 مغ بهدف تحري وجود تناثرات فيزيائية بين المادة الفعالة والسواغات المستخدمة بنسبة 1:1.

8- مقارنة الأقراص التجارية فورية التحرر مع أفضل صيغة تحرر مديد:

تم إجراء فحص الذوبان على 6 أقراص تجارية محلية فورية التحرر للسيفوروكسيم أكسيتيل ($\text{Zednad}^{\text{®}}$ 250 مغ) بنفس شروط فحص الذوبان للأشكال المديدة لمدة ساعة واحدة، ومقارنة النتائج مع نتائج التحرر لأفضل صيغة تحرر مديد.

النتائج والمناقشة Results and Discussion

1- نتائج المسح الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية وتحديد

طول موجة الامتصاص الأعظمي:

بحيث يملك قيمة معامل الارتباط R^2 الأعلى. درست النماذج الرياضية الآتية لحركية التحرر:

- الرتبة صفر Zero order: $Q_t = K \cdot t$
- الرتبة الأولى First order: $\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_0 - Kt/2.303$
- هيغوتشي Higuchi: $Q_t = K H t^{1/2}$
- هيكسون-كروول Hixson-crowell: $Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K H C$
- كورسماير-بيباس Korsmeyer-Peppas: $F = (M_t / M) = K m t^n$

تستخرج قيمة (n) من الخط البياني لـ $\log [(M_t/M)]$ مقابل $\log t$.

وتدل قيمة (n) على نمط التحرر. فمن أجل الشكل الاسطواني:
 • إذا كانت قيمة (n) تساوي 0.45 أو أقل كان التحرر وفق قانون فيك الأول (Fickian diffusion)، أي أن آلية الانتشار هي العملية التي تضبط تحرر الأدوية من نظام البولمر المستخدم.
 • وإذا كانت قيمة (n) تتراوح ما بين $0.45 < n < 0.89$ كان الانتشار شاداً أو لا يتبع قانون فيك. ويكون التحرر من الدرجة الأولى، أي أن تحرر الدواء يعتمد وبشكل مستمر على ظاهرة الانتشار عبر البولمر والانتاج والتآكل للبولمر المستخدم.
 • وإذا كانت قيمة (n) أكبر أو تساوي 0.89 يكون التحرر وفق قانون فيك الثاني، أي أن تحرر الدواء يكون مضبوطاً بظاهرة انتاج البولمر المستخدم فقط [24].

الجدول (3): متطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP38 NF 33 - للأشكال المديدة.

النسبة المئوية المتحررة من المادة الدوائية	المدة الزمنية
ضمن مجال 15-35%	ربع المدة الزمنية (3 ساعات)
ضمن مجال 40-60%	نصف المدة الزمنية (6 ساعات)
أكبر من 85%	نهاية المدة الزمنية (12 ساعة)

يظهر الجدول (4) نتائج الفحوص المطبقة على الأقراص بعد الضغط، والتي كانت جميعها ضمن الحدود المقبولة.

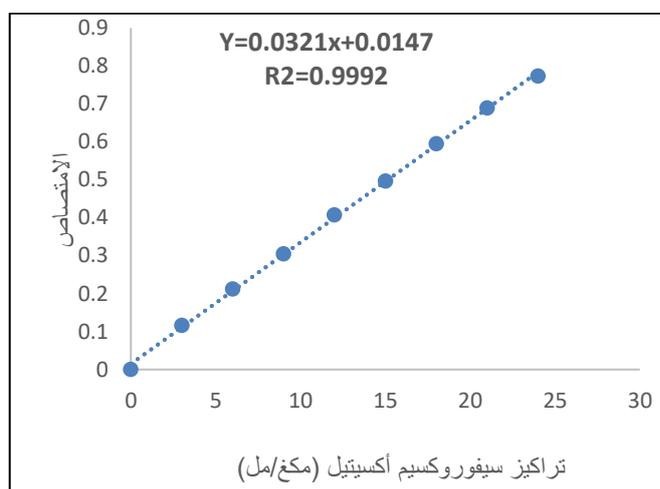
3- نتائج فحوص معدلات الذوبان :

دُرس منحني الذوبان للصيغ المختبرة خلال 12 ساعة في محلول حمض كلور الماء (N 0.07) وذي (pH=1.15)، يبين الشكل 2 و 3 نتائج هذا الاختبار عند كل النقط الزمنية، والتمثيل البياني لهذه النتائج.

أظهرت الصيغتان F1 و F2 المتضمنتان بلمر الكاربوبول 934p بتركيز 5% و 10% على التوالي أبطأ معدلات تحرر للسيفوروكسيم أكسيتيل، حيث لم يتحرر خلال 12 ساعة سوى حوالي 53% و 35% على التوالي من المادة الفعالة، ويعزى ذلك إلى إنَّ بلمر الكاربوبول p934 هو بلمر متصلب ذو طبيعة حمضية (pKa=6) بسبب وجود المجموعات الكربوكسيلية في بنيته [25]، لذلك فهو لا يتأين في وسط التَّحرر الحمضي (pH= 1.15)، وهذا يقلل من إمالة وانتاج البلمر، ويصعب تحرر جزيئات الدواء المحتجزة بين سلسله المتصلبة، وتتفق هذه النتيجة مع دراسة Suma وزملائه [26].

لوحظ عند إجراء المسح للسيفوروكسيم أكسيتيل في وسط حمض كلور الماء (N 0.07) وجود قمة امتصاص أعظمي نوعية للدواء عند طول موجة (280 نانومتر).

يظهر الشكل 1 نتائج التحقق من خطية الطريقة، حيث كان معامل الارتباط $R^2=0.9992$ ، أي أنَّ طريقة المقايسة خطية.

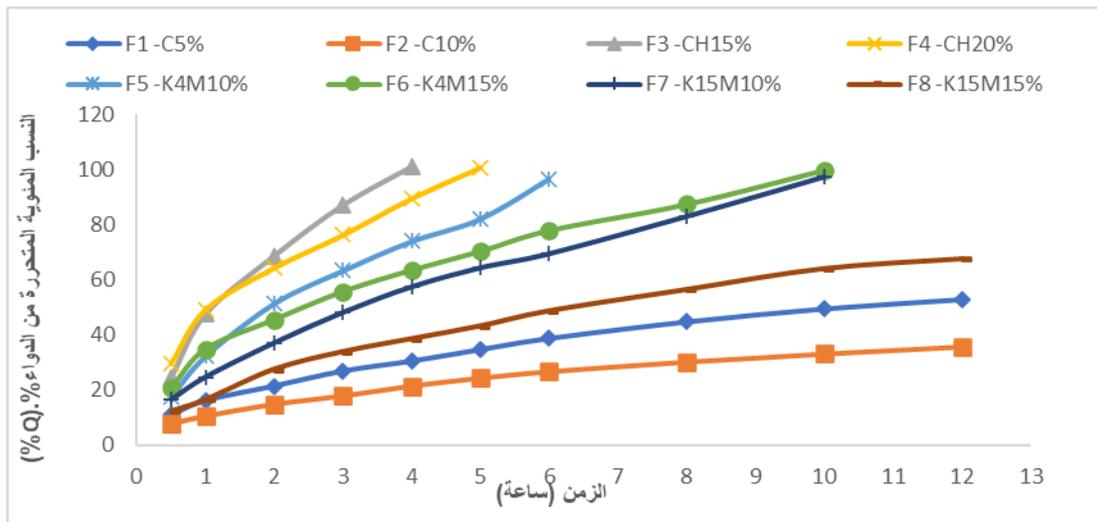


الشكل 1: السلسلة العيارية للسيفوروكسيم أكسيتيل

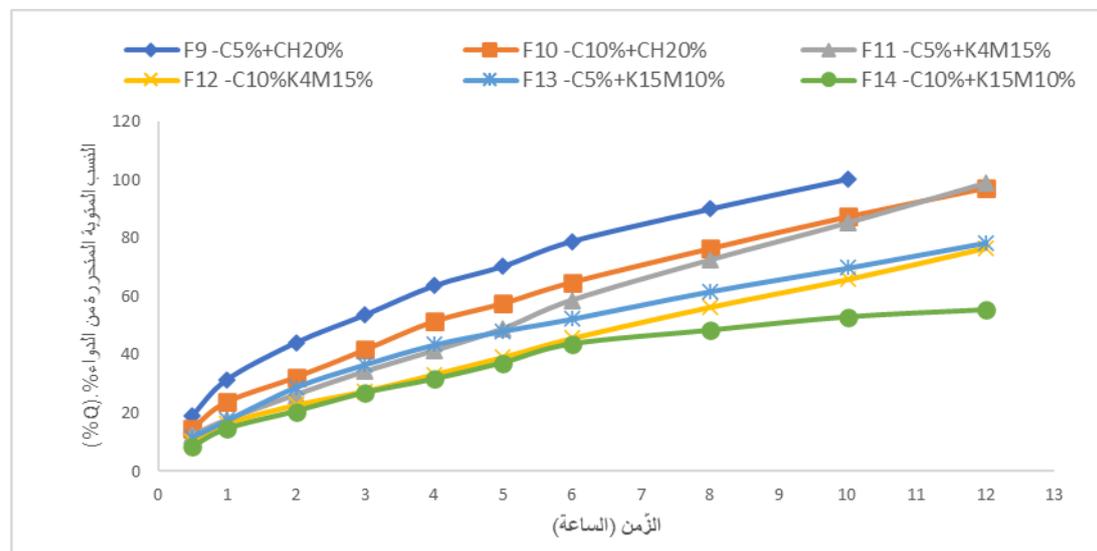
2- نتائج الفحوص المطبقة على الأقراص بعد الضغط:

الجدول (4): نتائج الفحوص المطبقة على الأقراص بعد الضغط

الصيغ	الهشاشة %	السماكة (ملم) SD±	القساوة (كغ/سم ²) SD±	القطر (ملم) SD±	الوزن الوسطي (ملمغ) SD±	معايرة المحتوى % SD±
F1	0.31	3.7±0.027	7.32±0.47	11.5±0.017	294.2±3.12	96.4±1.58
F2	0.26	3.72±0.033	7.56±0.59	11.49±0.022	±3.817296.	98.3±1.15
F3	0.23	3.73±0.019	7.63±0.46	11.48±0.022	±2.635307.	97.7±2.10
F4	0.34	3.75±0.024	7.76±0.016	11.47±0.019	302.9±3.54	99.3±1.67
F5	0.52	3.74±0.028	6.52±0.68	11.47±0.015	297.7±3.70	101.2±1.77
F6	0.42	3.75±0.029	6.86±0.42	11.47±0.018	±2.424296.	98.4±2.03
F7	0.47	3.68±0.033	6.47±0.51	11.51±0.017	298.6±3.98	97.1±1.81
F8	0.36	3.69±0.027	7.72±0.4	11.52±0.021	±3.121304.	102.3±1.31
F9	0.23	3.77±0.025	7.81±0.38	11.5±0.019	297.3±2.54	102.8±2.29
F10	0.11	3.78±0.018	7.98±0.32	11.48±0.018	303.5±2.43	101.7±1.91
F11	0.34	3.8±0.041	7.33±0.71	11.47±0.017	±2.631298.	95.5±1.63
F12	0.23	3.82±0.037	7.53±0.34	11.46±0.017	297.8±3.91	97.4±2.32
F13	0.33	3.73±0.027	7.40±0.19	11.49±0.024	±3.687298.	102.6±1.87
F14	0.25	3.74±0.016	7.27±0.51	11.48±0.017	302.4±2.12	98.6±2.37



الشكل (2): نتائج فحص الذوبان للصبغ F1-F8



الشكل (3): نتائج فحص الذوبان للصبغ F9-F14

حيث أنّ زيادة التركيز واللزوجة أدى إلى إبطاء معدل التحرّر، وهذا يتفق مع دراسة Rao وزملائه [12]. إنّ مشاركة بلمر الكاربوبول p934 مع البلمرات السابقة غير مرتسمات تحرّر السيفوروكسيم أكسيتيل مقارنةً بمرسمات تحرّر الصبغ المتضمنة على البلمرات بشكل مفرد، وأدى إلى إبطاء معدلات التحرّر. من بين الصبغ المدروسة حرّرت الصبغتان F10, F11 حوالي 100% من الجرعة المستخدمة خلال زمن التحرّر الكليّ 12 ساعة، ويعزى ذلك إلى ازدياد انتاج الشكل الجرعي ولزوجته في وسط الذوبان، ووجود الروابط المتصالبة بين سلاسل بلمر الكاربوبول p934 والذي ساهم في ضبط التحرّر. يبين الشكل (4) قرص الصبغة F10 المتضمنة على الشيتوزان بتركيز 5% وكاربوبول 934p بتركيز 10% على

كما أظهرت الصبغتان F3 و F4 المتضمنتان على بلمر الشيتوزان بتركيز 15% و 20% على التوالي أسرع معدلات تحرر حيث تحرّر 100% من المادّة الفعالة خلال 4 ساعات و5 ساعات على التوالي. يُعزى ذلك إلى احتواء بلمر الشيتوزان في بنيته على مجموعات أمينية تتأين في وسط التحرّر الحمضي ليكتسب شحنة موجبة [27]، يزيد هذا التأين انحلالية البلمر في الماء ويدفع سلاسل البلمر للتأفر بعيداً عن بعضها، ممّا يزيد من تميه وانتاج البلمر ويسرع تحرّر المادّة الفعالة، وهذا يتفق مع دراسة Souza وزملائه [28].

يعتمد تحرّر السيفوروكسيم أكسيتيل في الصبغ F5-F8 المتضمنة على بلمر HPMC بنوعيه على لزوجة البلمر وتركيزه،

المديدة خلال 12 ساعة عند النقاط الزمنية الثلاث المحددة، يبين الجدول (5) نسب التحرر عند النقاط الزمنية المحددة دستورياً، وفيما إذا حَقَّقت نسب التحرر المتطلبات الدستورية.

5- دراسات تحرر الدواء في الزجاج:

بعد دراسة تحرر الدواء من مختلف الصيغ المحضرة، دُرست أنماط التحرر بواسطة برنامج Microsoft Excel 2007، وحُسبت قيم R2 لأنماط التحرر الآتية: First-order، Zero-order، Korsmeyer-order، Higuchi، Hixson-Crowell، Peppas لمعرفة النموذج الذي يتوافق مع نمط تحرر سيفوروكسيم أوكسيتيل من كل صيغة. يبين الجدول (6) نتائج تحرر الدواء من كل صيغة من الصيغ، ونموذج التحرر الموافق.

اليمن بعد انتهاء فحص الذوبان، وعلى اليسار قرص الصيغة F11 الحاوية على بلمر HPMC K4M بتركيز 15% والكارببول 934p بتركيز 5%.



الشكل (4): على اليمين شكل قرص من الصيغة F10، وعلى اليسار شكل من قرص الصيغة F11 عند نهاية فحص الذوبان (12 ساعة)

4- نتائج توفيق نسب تحرر الدواء من الصيغ مع الحدود الدستورية:

حققت الصيغة F11 (HPMC K4M بتركيز 15% والكارببول 934p بتركيز 5%) متطلبات USP38-NF 33 للأشكال

الجدول (5): النسب المئوية المتحررة عند النقاط الزمنية المحددة دستورياً

الصيغة	زمن التحرر المطلوب (ساعة)	(3 ساعات)	(6 ساعات)	(12 ساعة)	التوافق مع الدستور
F1	12	26.9%	38.7%	52.8%	غير موافقة عند الساعة 6
F2	12	17.8%	26.7%	35.7%	غير موافقة عند الساعة 6
F3	12	87.2%	-	-	غير موافقة عند الساعة 3
F4	12	76.2%	-	-	غير موافقة عند الساعة 3
F5	12	63.3%	96.5%	-	غير موافقة عند الساعة 3
F6	12	55.7%	77.8%	-	غير موافقة عند الساعة 3
F7	12	48.2%	69.5%	-	غير موافقة عند الساعة 3
F8	12	33.8%	48.6%	67.4%	غير موافقة عند الساعة 12
F9	12	53.7%	78.9%	-	غير موافقة عند الساعة 3
F10	12	41.6%	64.8%	97.2%	غير موافقة عند الساعة 3
F11	12	34.2%	58.7%	98.9%	موافقة
F12	12	27.5%	45.6%	78.3%	غير موافقة عند الساعة 12
F13	12	36.6%	52.3%	78.1%	غير موافقة عند الساعة 3
F14	12	26.8%	43.6%	55.4%	غير موافقة عند الساعة 12

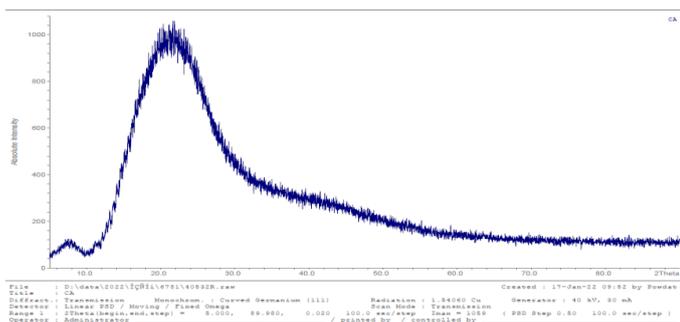
الجدول (6): نتائج تحرر السيפורوكسيم أكسيتيل من الصيغ المحضرة، ونماذج التحرر الموافقة

الصيغ	Korsmeyer-Peppas		Hixon-Crowell	Higuchi	First-Order	Zero-Order
	n	R ²				
F1	0.499	0.998	0.895	0.998	0.986	0.958
F2	0.4994	0.998	0.875	0.997	0.968	0.948
F3	0.667	0.98	0.898	0.994	0.886	0.963
F4	0.504	0.986	0.919	0.992	0.848	0.966
F5	0.657	0.992	0.969	0.996	0.866	0.975
F6	0.502	0.991	0.87	0.996	0.753	0.954
F7	0.59	0.999	0.899	0.997	0.861	0.975
F8	0.554	0.996	0.869	0.997	0.993	0.954
F9	0.541	0.995	0.874	0.998	0.868	0.957
F10	0.591	0.997	0.899	0.997	0.897	0.977
F11	0.665	0.991	0.945	0.977	0.777	0.997
F12	0.616	0.99	0.949	0.978	0.977	0.996
F13	0.596	0.996	0.868	0.998	0.993	0.962
F14	0.604	0.991	0.842	0.989	0.968	0.931

الرتبة Zero Order يشير إلى أن سرعة تحرر الدواء من القالب ثابتة خلال الزمن.

5-1 نتائج انعراج الأشعة السينية X-Ray diffraction

يظهر الشكل 5 مخطط انعراج الأشعة السينية لمادة سيفوروكسيم أكسيتيل أنها عديمة الشكل البلوري مع وجود آثار بنية بلورية [29,30].



الشكل (5): مخطط انعراج الأشعة السينية لمادة سيفوروكسيم أكسيتيل

نلاحظ من الجدول (6) أن الصيغ F1 و F2 و F7 و F14 قد توافقت أنماط تحرر الدواء منها مع Korsmeyer Peppas حيث كانت قيم R² هي الأعلى مقارنةً بالأنماط الأخرى، وكانت قيم معامل التحرر الأسّي (n) في الصيغتين F1 و F2 على التوالي 0.499 و 0.4994، في حين كانت قيم n تساوي 0.59 و 0.604 في الصيغتين F7 و F14 على التوالي، وهذه القيم بين 0.45 و 0.89، وهذا يدل على أن الانتشار شاذ ولا يتبع قانون فيك الأول في الانتشار، وتحرر الدواء يعتمد على ظاهرتي انتشار الدواء وانتاج البولمر المستخدم.

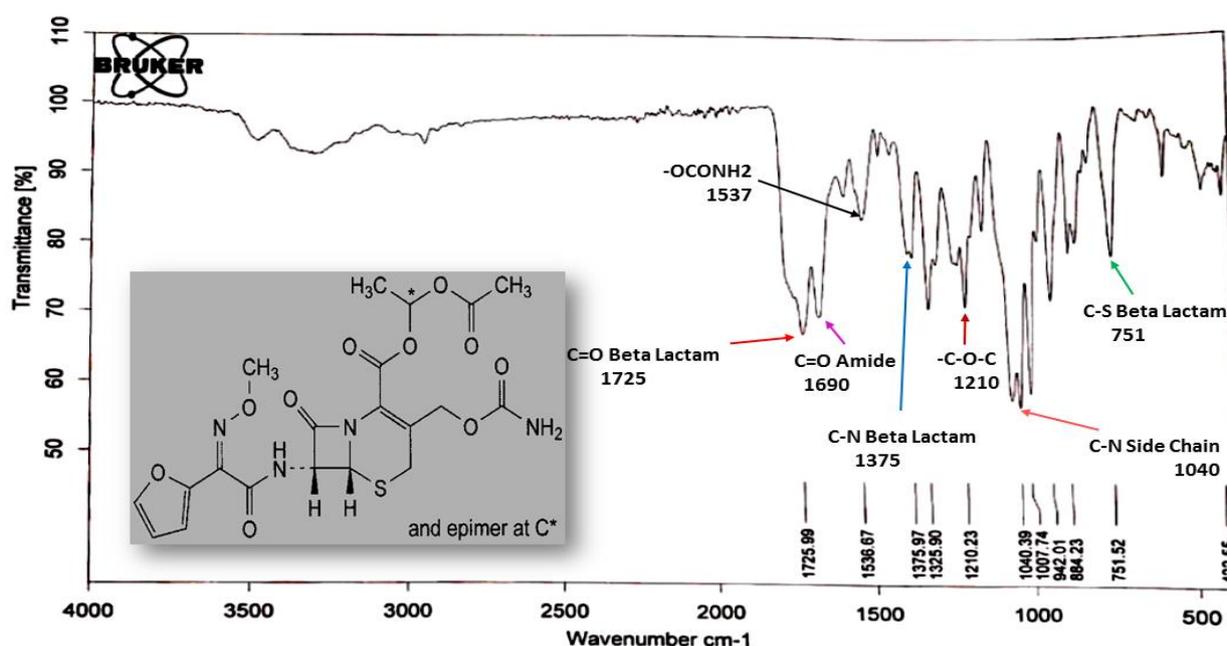
إن الصيغ F3 و F4 و F5 و F6 و F8 و F9 و F10 و F13 قد أعطت تحرر من نمط Higuchi حيث كانت قيم R² هي الأعلى، أي أن تحرر الدواء من القالب يتناسب مع الجذر التربيعي للزمن، كما يشير إلى أن الانتشار هي الآلية الأساسية للتحرر. إن الصيغ F11 و F12 توافقت مع تحرر من نمط Zero Order وهي الرتبة المنشودة للأشكال المديدة، حيث كانت قيم R² هي الأعلى مقارنةً بالأنماط الأخرى. إن التحرر من

يظهر مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي السيفوروكسيم أكسيتيل و الكربوبول P934 اختفاء بعض امتصاصات القم الوصفية للسيفوروكسيم أكسيتيل مما قد يشير الى وجود تأثير بين المادتين.

يظهر مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للمزيج الفيزيائي للسيفوروكسيم أكسيتيل مع الكربوبول p934 و HPMCK4M أن القم الوصفية للمزيج كانت مشابهة لتلك القم العائدة للسيفوروكسيم أكسيتيل النقي مما قد يشير إلى محدودية التأثيرات بين المادة الدوائية والبلمرات السابقة.

2-5- نتائج المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء FTIR Spectroscopy

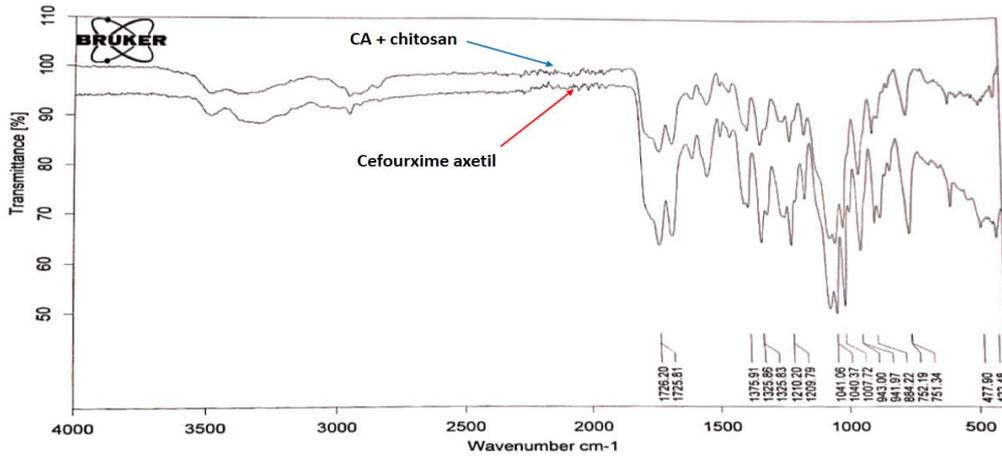
يظهر مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أكسيتيل أهم امتصاصات المجموعات الوظيفية المميزة للمادة كما هو موضح بالشكل (6) والجدول (7) [31]. يظهر مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للمزائج الفيزيائية للسيفوروكسيم أكسيتيل مع الشيتوزان و HPMCK4M و HPMCK15 أن القم الوصفية للمزائج كانت مشابهة لتلك القم العائدة للسيفوروكسيم أكسيتيل النقي مما قد يشير إلى محدودية التأثيرات بين المادة الدوائية والبلمرات السابقة.



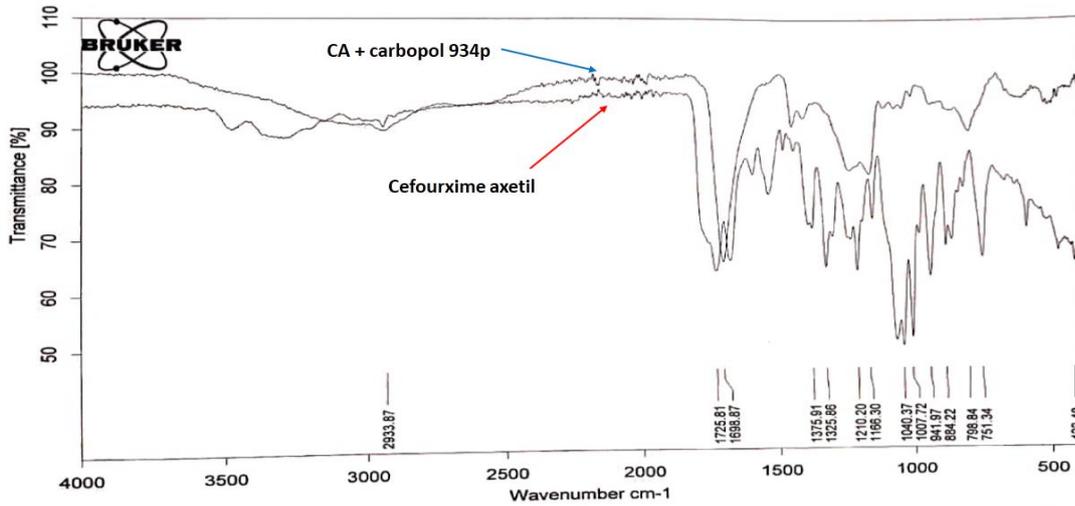
الشكل (6): مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أكسيتيل

الجدول (7): القم الوصفية لمادة سيفوروكسيم أكسيتيل بالأشعة تحت الحمراء.

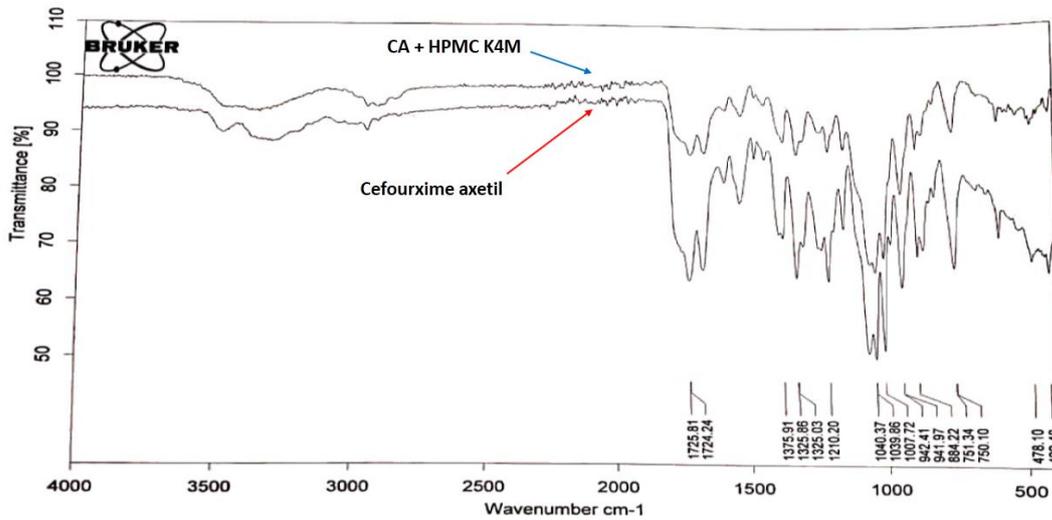
العدد الموجي (cm^{-1})	المجموعة الوظيفية
1725	C=O Beta Lactam
1690	C=O Amide
1537	-CONH2 Carbamate
1375	C-N Beta Lactam
1210	Ether C-O-C-
1040	C-N Side Chain
751	C-S Beta Lactam



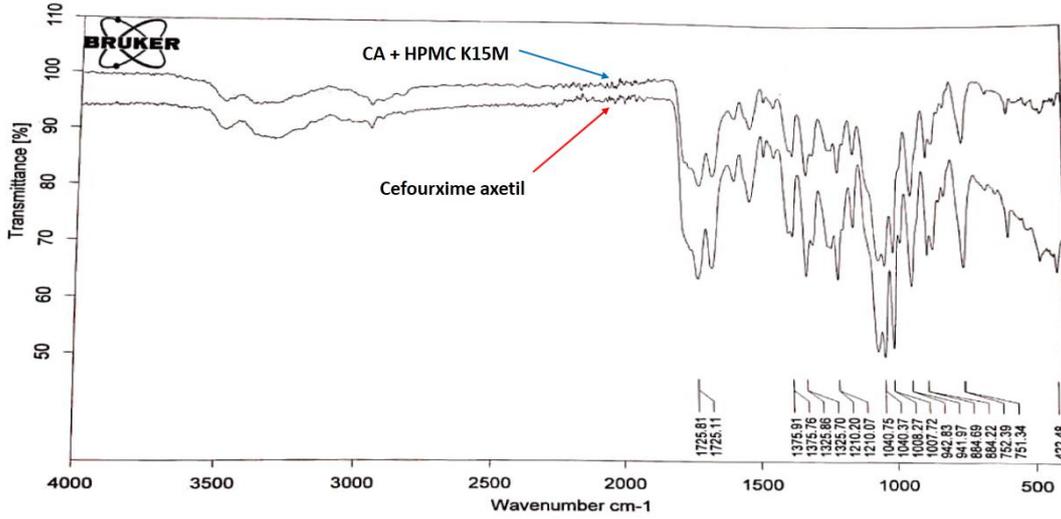
الشكل (7): مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أسيتيل ومزيجها الفيزيائي مع الشيتوزان



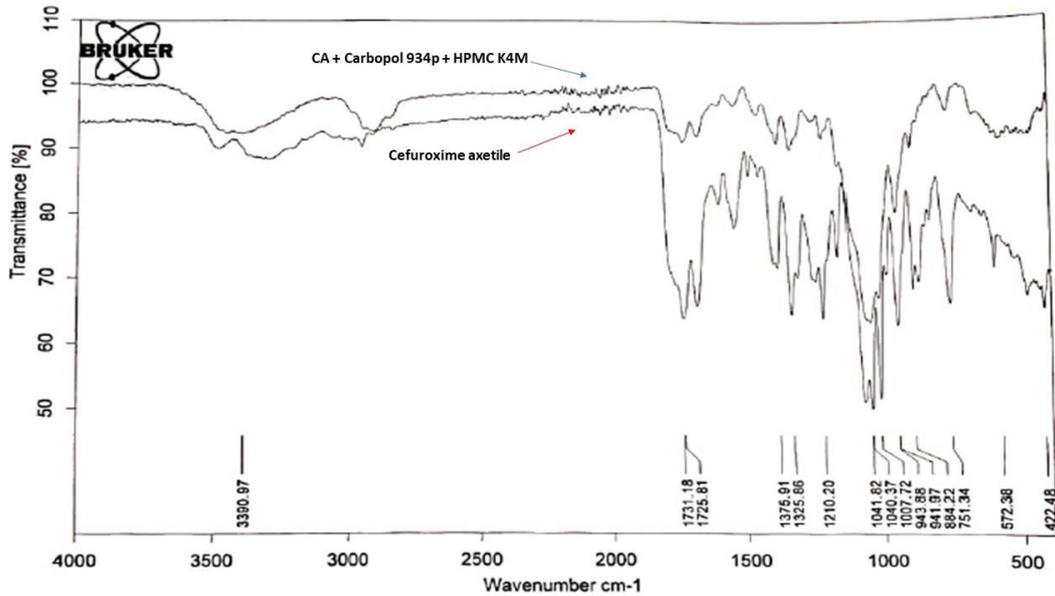
الشكل (8): مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أسيتيل ومزيجها الفيزيائي مع الكاربوبول 934p



الشكل (9): مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أسيتيل ومزيجها الفيزيائي مع HPMC K4M



الشكل (10): مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أسيتيل ومزيجها الفيزيائي مع HPMC K15M



الشكل (11): مخطط المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للسيفوروكسيم أسيتيل ومزيجها الفيزيائي مع Carbopol 934P و HPMC K4M.

تُظهر المخططات الحرارية للمزائج الفيزيائية للسيفوروكسيم أكسيتيل مع الشيتوزان و HPMC K4M مقارنةً بمخططات المواد النقية انزياحات بسيطة في القمم العائدة للدواء مما قد يشير إلى محدودية التأثيرات بين المادتين.

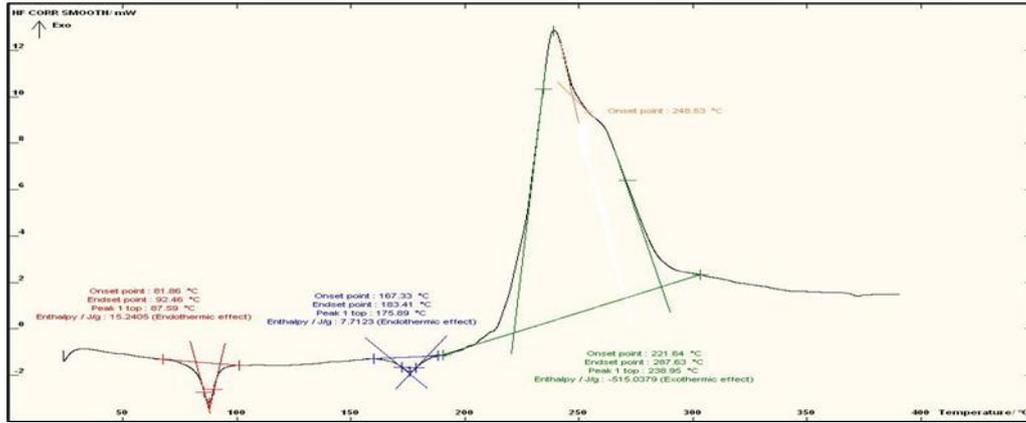
تُظهر المخططات الحرارية للمزائج الفيزيائية للسيفوروكسيم أكسيتيل مع الكاربوبول p934 و HPMC K15M مقارنةً بمخططات المواد النقية وجود اختلافات واضحة مما قد يشير إلى وجود تأثيرات تعزى إلى تفاعلات جزيئية بين المادتين.

يُظهر المخطط الحراري للمزيج الفيزيائي للسيفوروكسيم أكسيتيل مع الكاربوبول p934 و HPMC K4M مقارنةً بمخططات

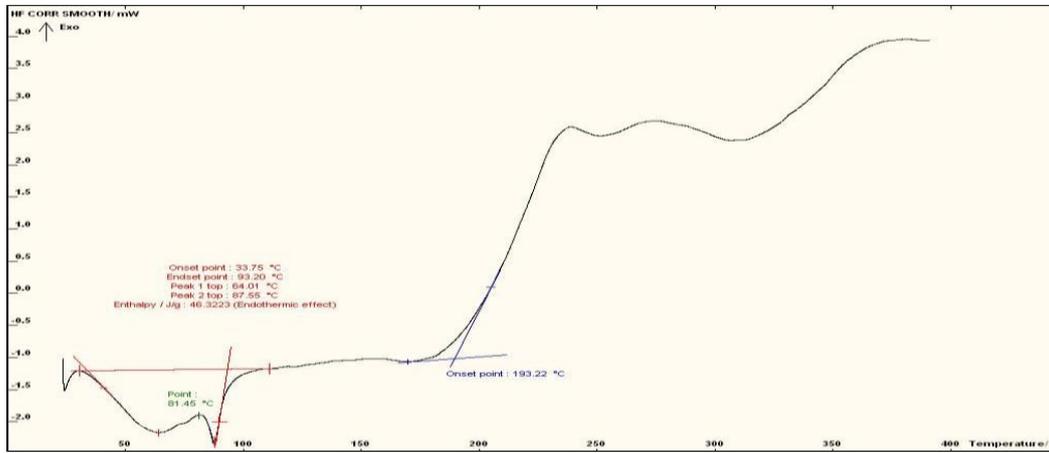
3-5- نتائج المسح الحراري التفاضلي DSC:

يظهر الشكل (12) وجود قمة ماصة للحرارة تصل ذروتها عند درجة حرارة 87.59° ، وهي تعبر عن درجة التحول الزجاجي للقسم البلوري من السيفوروكسيم أكسيتيل. كما نلاحظ وجود قمة ماصة للحرارة تصل ذروتها عند درجة حرارة 175.8° وهي تعبر عن درجة انصهار القسم البلوري من المادة [32]. نلاحظ أيضاً وجود قمة عريضة ناشئة للحرارة تصل ذروتها عند درجة حرارة 238.95° وهي تعبر عن تخرّب وتفكك المادة الدوائية. [29]

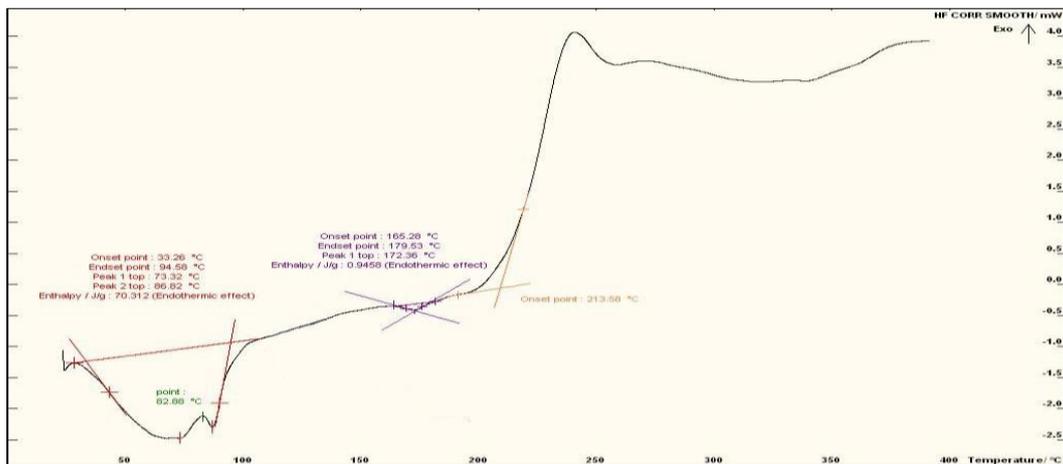
المواد النقية انزاحات بسيطة في القمم العائدة للدواء مما قد يشير إلى محدودية التأثيرات بين المادة الفعالة والبوليمرات المستخدمة.



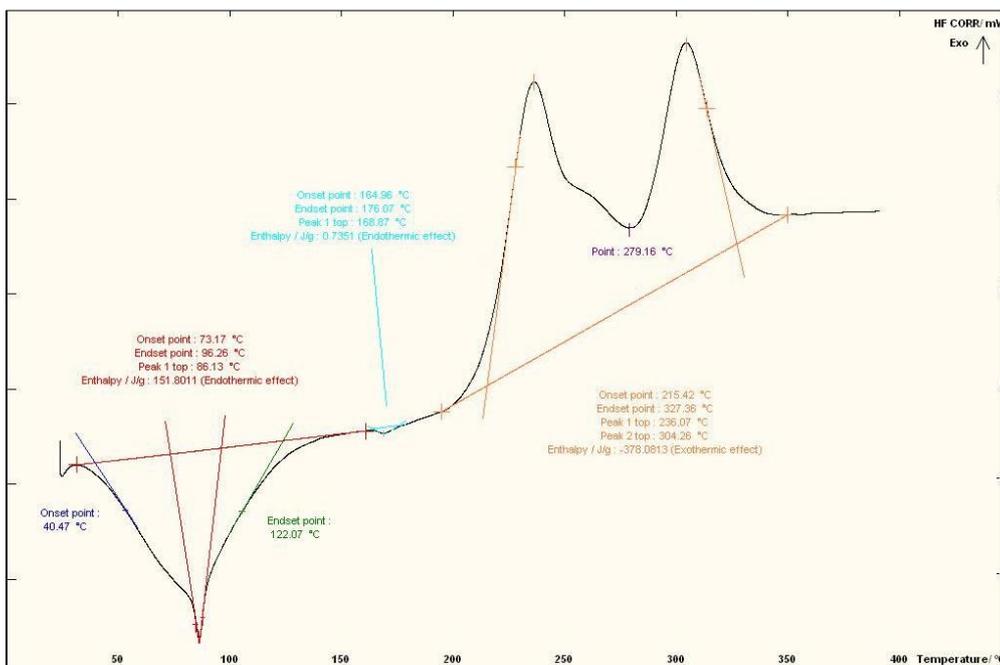
الشكل (12): المسح الحراري التفاضلي للسيفوروكسيم أكسيتيل



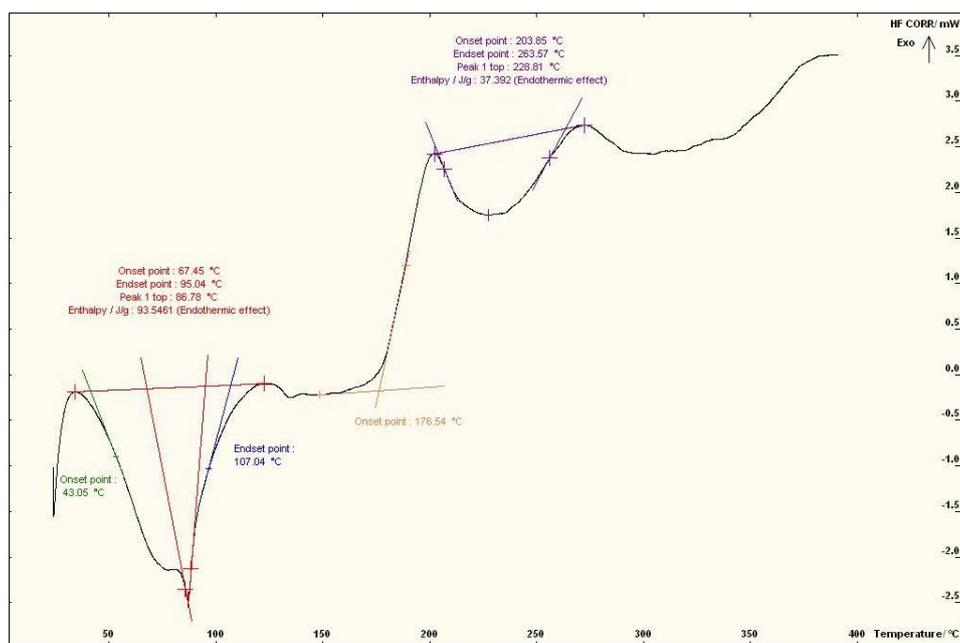
الشكل (13): مخطط المسح الحراري التفاضلي للمزيج الفيزيائي سيفوروكسيم أكسيتيل مع HPMC K15M



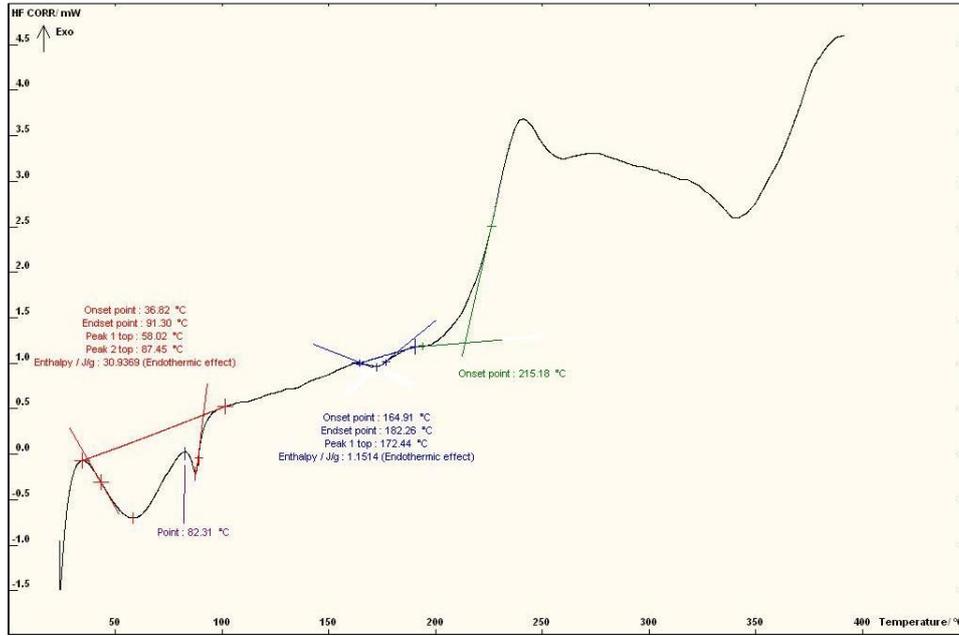
الشكل (14): مخطط المسح الحراري التفاضلي للمزيج الفيزيائي سيفوروكسيم أكسيتيل مع HPMC K4M



الشكل (15): مخطط المسح الحراري التفاضلي لمزيج السيفوروكسيم أكسيتيل مع الشيتوزان

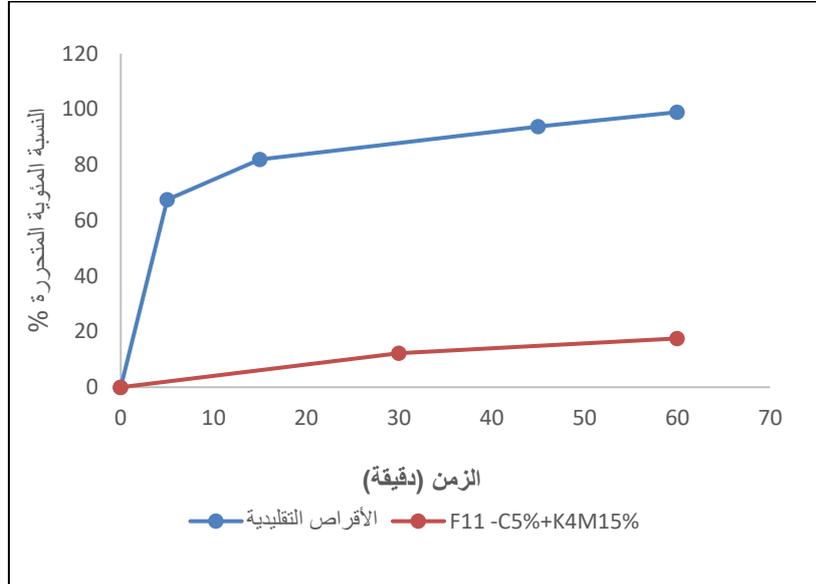


الشكل (16): مخطط المسح الحراري التفاضلي لمزيج سيفوروكسيم أكسيتيل و Carbopol 934p



الشكل (17): مخطط المسح الحراري التفاضلي لمزيج سيفوروكسيم أوكسيتيل و HPMC K4M و Carbopol 934P

6- نتائج مقارنة الأقراص التجارية فورية التحرر مع أفضل صيغة تحرر مديد (F11):
تظهر نتائج فحص الذوبان للأقراص التقليدية تحرر كامل المادّة الفعالة حوالي (98.9%) خلال الساعة الأولى، بينما لم يتحرر من الصيغة F11 سوى (17.5%) خلال المدة نفسها.



الشكل (18): مقارنة بين مرتسم تحرر أقراص تقليدية والصيغة F11 خلال الساعة الأولى

الصيغة F11 أفضل سلوك تحرر خلال 12 ساعة، وفق متطلبات USP 38 - NF 33 للأشكال المديدة، مما يسمح بتحسين التوافر الحيوي وزيادة مطاوعة المريض وتقليل الآثار الجانبية مقارنةً بالأقراص التقليدية. أعطت أغلب الصيغ تحرراً وفق نمط Higuchi، بينما الصيغة F11 تتوافق مع نمط تحرر

الاستنتاجات Conclusions

تم الحصول على أقراص ذات خواص فيزيوكيميائية جيدة للسيفوروكسيم أوكسيتيل، وإنّ زيادة نسب البلمرات في الصيغ يؤدي إلى إبطاء معدل تحرر الدواء، إنّ مشاركة الكاربوبول P934 مع بلمر HPMC K4M أدّى إلى ضبط التحرر، وحققت

solubility enhancer. **Brazilian J Pharm Sci**. 2014. vol:50. iss:4. pp:943–954.

9. Jammula S, Patra CN, Swain S, Panigrahi KC, Nayak S, Dinda SC, et al. Design and characterization of cefuroxime axetil biphasic floating minitables. **Drug Deliv**. 2015. vol:22. iss:1. pp:125–135.

10. Chavanpatil MD, Jain P, Chaudhari S, Shear R, Vavia PR. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. **Int J Pharm**. 2006. vol:316. iss:1–2. pp:86–92.

11. Bansal S, Beg S, Garg B, Asthana A, Asthana GS, Singh B. QbD-Oriented Development and Characterization of Effervescent Floating-Bioadhesive Tablets of Cefuroxime Axetil. **AAPS PharmSciTech**. 2016. vol:17. iss:5. pp:1086–1099.

12. Rao GK, Mandapalli PK, Manthri R, Reddy VP. Development and in vivo evaluation of gastroretentive delivery systems for cefuroxime axetil. **Saudi Pharm J**. 2013. vol:21. iss:1. pp:53–59.

13. Manohar SD, Sanjay AN, Bhanudas SR. Formulation, Optimization And Evaluation Of Gastro Retentive Drug Delivery System Of Cefuroxime Axetil. **World J Pharm Res**. 2015. vol:4. iss:7. pp:1042–1060.

14. Md S, Singh G, Ahuja A, Khar R, Baboota S, Sahni J, et al. Mucoadhesive microspheres as a controlled drug delivery system for gastroretention. **Syst Rev Pharm**. 2012. vol:3. iss:1. pp:4–14.

15. Bavisia KD. Formulation and Evaluation of Floating Tablet of Cefuroxime. **Int J Pharm Res Biosci**. 2012. vol:1. iss:5. pp:184–192.

16. Gurjar GS, Bhowmick M, Rathi V, Rathi J. Design and Evaluation of Extended-Release Cefuroxime Axetil Floating Tablets with Improved GI Absorption. **J Drug Deliv Ther**. 2017. vol:7. iss:1. pp:49–59.

17. British-Pharmacopoeia-Commission. Appendix XII C. Consistency of Formulated Preparations. **British Pharmacopeia**. London, UK: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2020. p. A408–A431.

من الرتبة صفر. وبينت نتائج المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء والمسح الحراري التفاضلي وجود تأثير بين السيفوروكسيم أوكسيتيل مع الكاربوبول p934، ومحدودية التأثيرات مع باقي البلمرات المستخدمة. يوصي البحث بإجراء دراسات ربط بين الزجاج والعضوية لاختبار قدرتها على الاحتباس في المعدة والطفو والالتصاق الحيوي، وتقييم فعاليتها.

:References المراجع

1. Kinjal R. , Sunita A. Chaudhary2 TAM. Polyox (Polyethylene Oxide) Multifunctional Polymer in Novel Drug Delivery System. **Int J Pharm Sci Drug Res**. 2014. vol:6. iss:2. pp:95–101.
2. Collett J, Moreton R. Modified-release peroral dosage forms. Aulton ME, editor. **Pharmaceutics: the design and manufacture of medicines**. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 289–305.
3. Ratilal DA, D GP, H BV, P PS. A review on: sustained release technology. **Int J Res Ayurveda Pharm**. 2011. vol:2. iss:6. pp:1701–1708.
4. Dixit N, Maurya S, Sagar B. Sustained release drug delivery system. **Indian J Res Pharm Biotechnol**. 2013. vol:1. iss:3. pp:305–310.
5. McConnell EL, Basit AW. Modified-release oral drug delivery. Aulton ME, Taylor KMG, editors. **Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines**. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2013. p. 550–565.
6. Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. **J Drug Deliv Sci Technol**. 2016. vol:31. pp:65–71.
7. Siraj S, Khurshid.I. DM. Current Trends in Gastroretentive Floating-Bioadhesive Drug Delivery System. **Int J Pharm Pharm Res**. 2016. vol:6. iss:1. pp:355–367.
8. Israr F, Mahmood ZA, Hassan F, Hasan SMF, Jabeen S, Naz S, et al. Formulation design and evaluation of Cefuroxime axetil 125 mg immediate release tablets using different concentration of sodium lauryl sulphate as

- Santos AM dos, Meneguín AB, Chorilli M. Highlighting the impact of chitosan on the development of gastroretentive drug delivery systems. **Int J Biol Macromol.** 2020. vol:159. iss:January. pp:804–822.
29. Sapte S, Pore Y. Inclusion complexes of cefuroxime axetil with β -cyclodextrin: Physicochemical characterization, molecular modeling and effect of L-arginine on complexation. **J Pharm Anal.** 2016. vol:6. iss:5. pp:300–306.
30. Talaczyńska A, Lewandowska K, Jelińska A, Garbacki P, Podborska A, Zalewski P, et al. Application of vibrational spectroscopy supported by theoretical calculations in identification of amorphous and crystalline forms of cefuroxime axetil. **Sci World J.** 2015. vol:2015.
31. Nagar M, Yadav A V. Chitosan-based intragastric delivery of cefuroxime axetil: Development and in-vitro evaluation of mucoadhesive approach. **Artif Cells, Blood Substitutes, Biotechnol.** 2012. vol:40. iss:6. pp:406–418.
32. Varshosaz J, Hassanzadeh F, Mahmoudzadeh M, Sadeghi A. Preparation of cefuroxime axetil nanoparticles by rapid expansion of supercritical fluid technology. **Powder Technol.** 2009. vol:189. iss:1. pp:97–102.
18. <1217> TABLET BREAKING FORCE. **The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary33 (USP38- NF33).** Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2015. p. 1433.
19. Brown WE. <1216> TABLET FRIABILITY. **The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary33 (USP38- NF33).** Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2015. p. 1432.
20. Nagaraju B, Ramu B, Saibaba S V, Rajkamal B. Formulation and evaluation of floating bioadhesive Doxofylline tablets. **Int J Drug Deliv.** 2017. vol:8. iss:4. pp:134–141.
21. Ahalya Wise MS. Cefuroxime Axetil Tablets. **The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary33 (USP38- NF33).** Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2015. p. 2708.
22. Brown WE. <1092> THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION. **The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary33 (USP38- NF33).** Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2015. p. 1090.
23. (CHMP) C for MP for HU. Guideline on quality of oral modified release products. **European Medicine Agency.** 2014. p. 1–16.
24. Singhvi G, Singh M. REVIEW: IN-VITRO DRUG RELEASE CHARACTERIZATION MODELS. **Int J Pharm Stud Res.** 2011. vol:2. iss:1. pp:77–84.
25. Draganoiu E, Rajabi-Siahboomi A, Tiwari. S. Carbomer. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey MEQ, editor. **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 6th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009. p. 110–114.
26. Suma R, Singh N, Ajay D, Gangadhar B, S. A, G.N. R. Formulation and In vitro Evaluation of Floating Tablets of Deglycyrrhized licorice. **Acta Pharm Sin.** 2008. vol:50. pp:129–136.
27. Jones. D. Chitosan. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 6th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009. p. 159–161.
28. Souza MPC de, Sábio RM, Ribeiro T de C,