

تحسين معدل انحلال الاسيكلوفير المضاد الفيروسي باستخدام تقنية المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة الطحن Enhancement dissolution rate of acyclovir an antiviral drug by ball-milled solid dispersions technique

إيناس محمد أنيس دياربكرلي وهند الزين

Enas Diarbakerli and Hind El-Zein

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سوريا

Department of pharmaceutics and pharmaceutical technology, faculty of pharmacy, Damascus university,
Syria

:الملخص Abstract

يهدف البحث إلى تحسين معدل انحلال الاسيكلوفير (ACV) المضاد الفيروسي باستخدام تقنية المبعثرات الصلبة المحضرة بطريقة الطحن، وتقييمها من خلال دراسة معدل الانحلال و السلوك الحراري والمسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للمبعثر الصلب المحضر. تم تحضير المبعثرات الصلبة لمادة (ACV) مع كل من غليكولات النشاء الصودية (SSG) و بولي ايتلين غليكول 6000 (PEG6000) بنسبة (1:1) بطريقة الطحن باستخدام مطحنة الكرات، ثم تمت دراسة معدل تحرر الاسيكلوفير من المضغوطات الحاوية على المبعثرات المحضرة مقارنة مع المستحضر المحلي و المستحضر العالمي (ZOVIRAX®)، وانتقاء المبعثر الذي أعطى التحرر الأفضل، وإجراء مقارنة بين المادة النقية والمبعثر المحضر من خلال المسح الحراري التفاضلي (DSC) و المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR). أظهرت النتائج تشكل مبعثر صلب للاسيكلوفير (ACV) مع غليكولات النشاء الصودية (SSG) حيث ازداد معدل تحرر (ACV) من المضغوطات الحاوية على المبعثر المحضر مقارنة مع المستحضر المحلي وكان مماثلاً لتحرر الاسيكلوفير من المستحضر العالمي (ZOVIRAX®)، و لا يوجد بينهما فروق يعتد بها احصائياً باستخدام توزيع ستودينت عند ($P < 0.05$), وبين فحص التحليل الحراري انخفاض قيمة ΔH للمبعثر مقارنة مع المادة النقية والذي قد يعود إلى تواجد جزء من مادة الاسيكلوفير بشكلها اللابلوري وأظهر مخطط (FTIR) انزياح قمة امتطاط (C-O) للمبعثر المحضر.

The aim of this research is to improve the dissolution rate of the antiviral drug the acyclovir (ACV) by ball milled solid dispersions technique. The prepared solid dispersions have been evaluated by their dissolution rate, their thermal behavior, and by scanning with infrared spectroscopy. The solid dispersions of acyclovir were prepared with sodium starch glycolate (SSG) and polyethylene glycol-6000 (PEG6000) with (1:1 w/w) ratio by ball milled technique. Tablets containing the solid dispersions were formulated and their dissolution characteristics were compared with the (ZOVIRAX ®) tablets and the local ones (Generic), eventually the dispersion with the best dissolution rate was chosen. The optimized solid dispersion was compared with the pure (ACV) when analyzed using the Differential scanning calorimetry (DSC) and the Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). Our results revealed a significant increase in dissolution rate of ACV from the prepared solid dispersion tablets with the SSG when compared with the local ones(Generic), on the other hand there was a similar dissolution rate to the (ZOVIRAX®) tablets, there was no statistical differences according to the two tailed student T-test ($P < 0.05$), the (DSC) showed a decrease in the ΔH in the solid dispersion compared with the pure (ACV), that may be according to the partial existence of the acyclovir in an amorphous

shape, the (FTIR) results showed a sifting in C-O stretching peak which indicates to the formulated solid dispersion.

الكلمات المفتاح Key words:

الاسيكولوفير، المبعثرات الصلبة، الطحن، معدل الانحلال

Acyclovir, Solid dispersions, Milling, Dissolution rate

المقدمة Introduction

واجهت الصناعة الدوائية وعلم تطوير الدواء العديد من التحديات ولعل أبرزها سوء انحلال المادة الدوائية الذي يشكل العائق الأساسي في الوصول إلى توافر حيوي جيد للدواء. ولمواجهة هذه التحديات الصيدلانية تم إيجاد العديد من الطرق التي من شأنها أن تساعد في تحسين انحلال المادة الدوائية منها تشكيل المبعثرات الصلبة، تحضير البلورات النانوية، استخدام معقدات السايكلوديكسترين وغيرها من الطرق الأخرى.¹

ومع الازدياد المتسارع لعدد المستحضرات الموافق عليها من قبل منظمة الدواء والغذاء (FDA) في السنوات الأخيرة تم ترسيخ المبعثرات الصلبة (SD) Solid Dispersions كتنقية أساسية لصياغة الأدوية ضعيفة الانحلال.²

ومن أهم مميزات المبعثرات الصلبة تخفيض حجم أجزاء الدواء وبالتالي زيادة سطح التماس النوعي له مما يؤدي إلى زيادة سرعة انحلال الدواء و زيادة التوافر الحيوي، كما تعمل على زيادة خواص التبلل للمادة الدوائية وبالتالي زيادة الذوبانية، كما لوحظ زيادة المسامية في أجزاء المبعثرات الصلبة مما حسن بدوره من تحرر الدواء، بالإضافة إلى تواجد الدواء غالباً بشكله اللابلوري في المبعثر الصلب مما يزيد من ذوبانية الدواء.³

إلا أن هناك بعض المشاكل التي تحد من تحضير المبعثرات الصلبة منها المشاكل المرافقة لصياغتها في أشكال جرعية مناسبة بالإضافة إلى مشاكل الثبات الفيزيائية والكيميائية لكل من الدواء والحامل. حيث أنه من الملاحظ عدم استخدام المبعثرات الصلبة بشكل كبير في المنتجات التجارية وهذا يعود بشكل أساسي إلى تحول المادة الدوائية في بعض الأحيان من الشكل اللابلوري إلى البلوري الأكثر ثباتاً سواءً بتأثير عمليات التصنيع اللاحقة نتيجة الطاقة المقدمة أو أثناء التخزين بتأثير الرطوبة والتي تعمل على زيادة حركية الجزيئات وبالنتيجة التحول للشكل البلوري مما ينقص بالنهاية من سرعة تحرر الدواء.⁴

يتم تحضير المبعثرات الصلبة بالعديد من الطرق منها طريقة الصهر بحيث يصهر مزيج الدواء والحامل بشكل متزامن وبعد

التبريد والمجانسة تتم القولية على شكل مضغوطة، حثيرات، حبيبات أو بودرة. ممكن للأشكال المتوسطة أن تصنع فيما بعد لتحضير المضغوطات التقليدية، إن الميزة الأساسية لهذه الطريقة أن مزيج الدواء والحامل يتعرضان لحرارة متزايدة لمدة قصيرة من الزمن مما يجعل الأدوية غير المستقرة حرارياً سهلة التحضير باستخدام هذه الطريقة⁵ وقد استخدم Sekiguchi هذه الطريقة لتحضير مزيج أصهري بسيط للسلفاتيازول مع اليوريا.⁶

ومن الطرق أيضاً طريقة تبخير المحل حيث يتم حل كل من الدواء و الحامل في محل شائع ثم تبخير هذا المحل لصناعة المبعثر الصلب، من المتطلبات الأساسية لتحضير المبعثرات الصلبة بهذه الطريقة أن يكون الدواء والحامل منحلان في المحل المستخدم، ومع اكتشاف طريقة المحلات تم حل العديد من المشكلات المرافقة لطريقة الصهر. حيث أصبح من الممكن تحضير مبعثرات صلبة من المواد الحساسة للحرارة، بالإضافة إلى القدرة على استخدام العديد من البلمرات التي كانت غير ملائمة لطريقة الصهر بسبب درجة انصهارها المرتفعة كالبوليفيدون، إلا أنه مع مرور الوقت وبسبب المشاكل البيئية والاقتصادية المترافقة مع استخدام المحلات والبلمرات العضوية أدى ذلك إلى جعل طريقة المحلات أكثر اشكالية.⁷ وقد استخدم هذه الطريقة Mayersohn لتحضير مبعثر الغريزوفولفين ضمن البوليفيدون.⁸

كما هناك طريقة الطحن وقد بدأ استخدام طريقة الطحن المشترك للمادة الدوائية والسواغ الحامل في تحضير المبعثرات الصلبة عندما لوحظ بأنها من أكثر الطرق أماناً، فعلى عكس الطرق السابقة لا تتضمن هذه الطريقة استخدام المحاليل السامة التي من الصعب التخلص منها بشكل نهائي من المبعثر المحضر، بالإضافة إلى التكلفة المنخفضة المرافقة لاستخدام هذه الطريقة مقارنة بالطرق السابقة، كما أنها تعد من الطرق البسيطة التي لا تحتاج لوقت طويل نسبياً أو أدوات معقدة، و لا تحتاج إلى الحرارة وبالتالي فهي تناسب المواد الدوائية الحساسة للحرارة.

شركة JRS Pharma الهندية، شمعات المغنيزيوم من شركة BASF الألمانية، الكروس بوفيدون من شركة الألمانية.

الأجهزة Instrumentation:

تم استخدام الأدوات التالية: ميزان حساس نموذج Sartorius GP2102 ألمانيا، مناخل دستورية CISA-Sieve Shaker RP-09 اسبانيا، آلة ضغط مخبرية وحيدة المكبس ERWEKA الألمانية، مطحنة الكرات من شركة VEB Kombinat الألمانية، جهاز المسح الحراري التفاضلي DSC نموذج DSC131 فرنسا، وجهاز مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Infra-Red شركة Bruker، جهاز فحص الذوبان Pharmatest نموذج PTWS610 ألمانيا، وجهاز مقياس الطيف الضوئي نموذج Cary الأمريكي.

الطرائق Methods:

تم تحضير المبعثرات الصلبة ومن ثم تحضير مضغوطات منها بطريقة الضغط المباشر.

تحضير المبعثرات الصلبة:

تمت عملية التحضير باستخدام مطحنة الكرات وفق ما يلي، تم تحضير مزائج فيزيائية بنسب وزنية (1:1) لكل من الاسيكولوفير (ACV) مع غليكولات النشاء الصودية، والبولي ايتلين غليكول 6000، بالتسلسل حسب النسب السابقة، تم وضع كل مزيج في وعاء مطحنة الكرات المصنوع من البورسلان ذو السعة 6 ل بحيث كان يحوي 90 كرة من البورسلان ذات قطر يتراوح بين 2.5 سم إلى 3 سم بحيث تم الطحن لمدة ساعة زمنية بتواتر 300 دورة في الدقيقة، ثم تم النخل لمجانسة الأبعاد وتم حفظ المبعثر الناتج في المجفف الحاوي على كلور الكالسيوم لاجراء المراحل اللاحقة.

تحضير المضغوطات الحاوية على المبعثر الصلب بطريقة الضغط المباشر:

تم تحضير مضغوطات من المبعثرات الصلبة الناتجة الحاوية على الاسيكولوفير بجرعة 200 ملغ بطريقة الضغط المباشر DC بحيث احتوت على هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز كعامل رابط بنسبة 1% و الكروس بوفيدون كعامل مفتت بنسبة 2% بالرغم من وجود SSG في المبعثر الأول المستخدم وذلك لتوحيد الصيغة بين المضغوطتين المحضرتين وشمعات المغنيزيوم كعامل مزلق بنسبة 0.25%، وذلك بوزن كلي للمضغوظة

فعالياً ما يتم استخدام عوامل خاملة غير سامة وينسب مختلفة، وبشكل عام يتم الطحن بالحالة الجافة لكل من الدواء والسواغ حيث تؤدي الطاقة الميكانيكية المقدمة إلى تأثيرات بين الدواء والسواغ والارتباط بقوى من نمط فاندرفالس وروابط هيدروجينية، وتكون أجزاء المبعثرات الناتجة ثابتة وتبدي ميلاً قليلاً للتكتل، وتتم عملية الطحن باستخدام عدة طرق منها الطحن بالطاقة المتدفقة fluid energy milling عن طريق الهواء النايف air jet milling ومن الطرق أيضاً المستخدمة مطحنة الكرات وهي عبارة عن وعاء يمتلئ بالكرات ويتم وضع المواد المراد طحنها ضمنه حيث يدور أو يهتز بسرعة ويتواتر محدد. تؤدي حركة الوعاء إلى حركة الكرات بنمط محدد مصطدمة مع بعضها البعض وبالجدار الداخلي للوعاء. ويتأثر حجم الأجزاء الناتج بمقدار الصدم الذي تتلقاه المادة من الكرات كما يؤثر عدد الكرات الموضوعه وكمية المادة البديئة بشدة عملية الطحن المطبقة.⁷ ولقد تم استخدام مطحنة الكرات في العديد من المزائج لتحضير مبعثرات صلبة ساعدت على تحسين معدل انحلال العديد من الأدوية¹ من هذه المبعثرات مبعثر الغريزوفولين مع كربوكسي ميتيل سيللوز، مبعثر الكاربامازين مع الكروس بوفيدون⁹ والتي أوضحت تواجد الدواء بشكله اللابلوري وتحسن كل من سرعة تحرر الدواء وتوافره الحيوي، مبعثر كلور ديازيبوكسيد مع البوفيدون¹⁰ وكذلك مبعثر الايوبروفن ضمن هيدروكسيد الألمنيوم حيث تم استخدام تقنية مطحنة الكرات في تحضير هذا المبعثر.¹¹

يهدف البحث إلى تحسين معدل انحلال الاسيكولوفير (ACV) ذو الانحلال الضعيف من خلال تحضير مبعثرات صلبة باستخدام عوامل محبة للماء (غليكولات النشاء الصودية، البولوي ايتلين غليكول 6000)، وتحضير مضغوطات منها و دراسة معدل تحرر مادة الاسيكولوفير لدراسة تأثير الحامل المستخدم على مرتسم تحرر المادة الدوائية.

المواد والطرائق Materials and Methods

المواد Materials:

في هذه الدراسة تم الحصول على: الاسيكولوفير من شركة Rackshit الهندية، غليكولات النشاء الصودية من شركة JRS Pharma الهندية، البولوي ايتلين غليكول 6000 من شركة JRS Pharma الهندية، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز من

توزيع ستويدينت لأنه أدق إحصائياً و تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري.

المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR Spectroscopy):

تم إجراء مسح طيفي بالأشعة تحت الحمراء للمبعثر الذي أعطى معدل تحرر أفضل لمادة الاسيكولوفير في المضغوطات المحضرة وهو مبعثر الاسيكولوفير مع غليكولات النشاء الصودية بنسبة (1:1)، كما أجري مسح طيفي لكل من مادة الاسيكولوفير وغليكولات النشاء الصودية بحيث تم القياس مباشرة دون الضغط مع بروميد البوتاسيوم وتم تسجيل الأطياف ضمن المجال (400 – 4000) سم⁻¹.

التحليل الحراري باستخدام الماسح الحراري التفاضلي (Differential Scanning Calorimetry):

تم إجراء الفحص لكل من الاسيكولوفير وغليكولات النشاء الصودية والمبعثر الصلب الناتج منهما بنسبة (1:1)، حيث تم وزن (4-5) مغ من كل عينة ووضعها في بوتقة خاصة مصنوعة من الألمنيوم وتم إحكام إغلاقها جيداً بواسطة مكبس خاص وتم إجراء الاختبار مع استخدام بوتقة فارغة من الألمنيوم كشاهد وذلك بتعريض العينات إلى حرارة بمعدل متزايد قدره 10 °م/ دقيقة ضمن مجال مسح يتراوح بين (25-200) °م.

النتائج والمناقشة Results and Discussion

نتائج فحص الانحلال:

عند دراسة معدل انحلال الاسيكولوفير من المستحضر المحلي والمضغوطات المحضرة من المبعثر الصلب الحاوي على (ACV) و (SSG) بنسبة (1:1) (الشكل 1) لوحظ أن المضغوطات المحضرة من المبعثر الصلب تبدي معدل تحرر أفضل من المستحضر المحلي يعتد به إحصائياً عند جميع النقاط المدروسة وذلك باستخدام توزيع ستويدينت ثنائي الذيل عند مستوى دلالة ($P < 0.05$). كما أبدت معدل تحرر للاسيكولوفير ممتثلة لمعدل تحرره من المستحضر العالمي (ZOVIRAX®) عند جميع النقاط الزمنية وهذا يعود إلى ما يتمتع به (SSG) من قبضه الشديد للماء والذي بدوره يؤدي إلى تبلل أفضل للمادة الدوائية في وسط الذوبان بالإضافة إلى خفض حجم أجزاء الدواء والنتائج عن الطريقة المتبعة أثناء تحضير المبعثر الصلب بالإضافة إلى ما يتمتع به من قدرة عالية على التفتيت والتي

415 ملغ، يوضح الجدول (1) صيغة مضغوطات المبعثر الصلب.

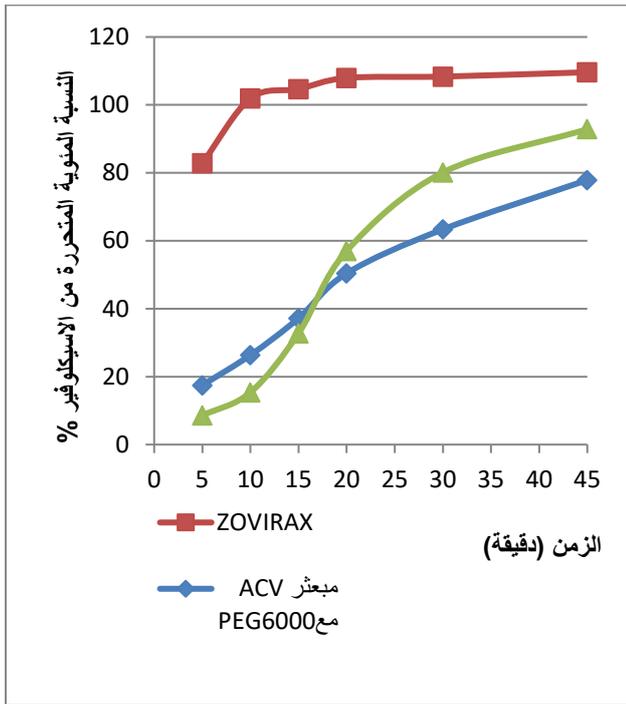
الجدول (1): صيغة مضغوطات المبعثر الصلب

المادة	الكمية في المضغوطة (ملغ)
المبعثر الصلب (الاسيكولوفير:السواغ) (1:1) (وزن/وزن)	400
هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (عامل رابط 1%)	4.15
الكروس بوفيدون (عامل مفتت 2%)	8.3
شمعات المغنسيوم (عامل مزلق 0.25%)	1.03
الوزن الكلي (total weight)	415

دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج In Vitro Dissolution Study

تم دراسة معدل تحرر وانحلال المادة الفعالة لكل من المستحضر العالمي (Zovirax®) (تحتوي 200 ملغ ACV بوزن كلي 500 ملغ) والمستحضر المحلي (تحتوي 200 ملغ ACV بوزن كلي 300 ملغ) ومضغوطات المبعثر الصلب.

حيث تم اعتماد الطريقة الدستورية USP 39 NF 43 بحيث تم استخدام المجداف Apparatus II ووسط من حمض كلور الماء عشر نظامي بدرجة حرارة 37م وسرعة دوران (50) دورة / الدقيقة، و تم تحديد كمية الاسيكولوفير المتحررة خلال الزمن بسحب عينات حجمها 5 مل عند فواصل زمنية مختلفة (5-10-15-20-30-45) دقيقة وترشيحها عبر مرشح ميكروية (0,45) ميكرون وتعويضها بكميات مساوية من وسط الانحلال، ثم تم حساب كمية مادة الاسيكولوفير المتحررة بقياس امتصاصها باستخدام جهاز مقياس الطيف لضوئي بالأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 256 نانومتر. أجري الفحص على ستة مضغوطات من كل مستحضر للتأكد من تحقيقها للشرط الدستوري من حيث معدل الانحلال وتم أخذ نتيجة تحرر ثلاثة مضغوطات من كل مستحضر للمقارنة الإحصائية باستخدام



الشكل (2): يوضح معدل ذوبان الاسيكلوفير من المستحضر العالمي ZOVIRAX® والمبعثر الصلب الحاوي على PEG6000 والمستحضر المحلي

المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR Spectroscopy):

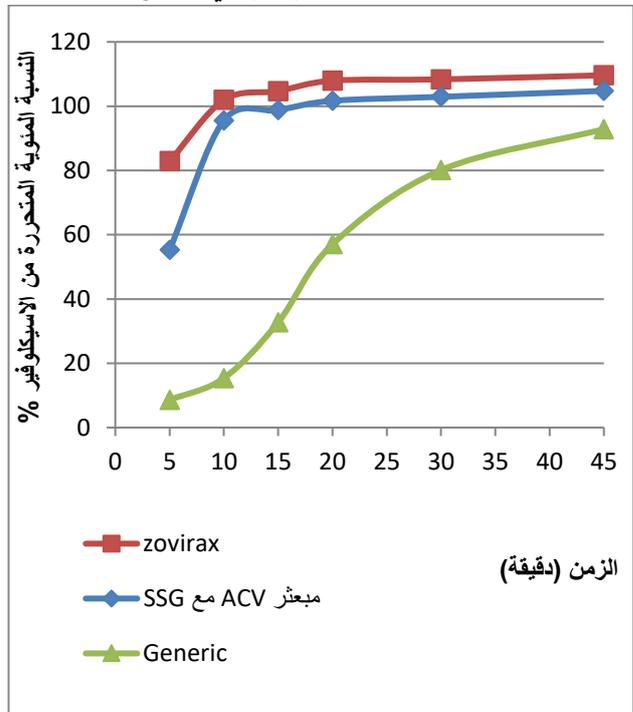
أظهر طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء لمادة الاسيكلوفير (الشكل 3) قمتي امتصاص مميزة عند 3439 cm^{-1} وعند 3178 cm^{-1} موافقة لامتطاط (N-H) للأمين الأولي والثانوي، وقمة امتصاص مميزة عند 1710 cm^{-1} تعود إلى امتطاط مجموعة الكربونيل (C=O)، وقمة امتصاص مميزة عند 1630 cm^{-1} تعود إلى امتطاط مجموعة (C-N) وقمة امتصاص مميزة عند 1388 cm^{-1} تعود إلى انحناء مجموعة (C-OH).¹⁴

كما يبدي طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء لمادة غليكولات النشاء الصودية (الشكل 4) قمة امتصاص عند 3273 cm^{-1} والموافقة لامتطاط مجموعة (OH-) وقمة امتصاص مميزة عند 2927 cm^{-1} والموافقة لاهتزاز مجموعة (C-H) وقمتي امتصاص عند $1618-1424 \text{ cm}^{-1}$ والموافقة لاهتزاز (COO⁻).¹⁵

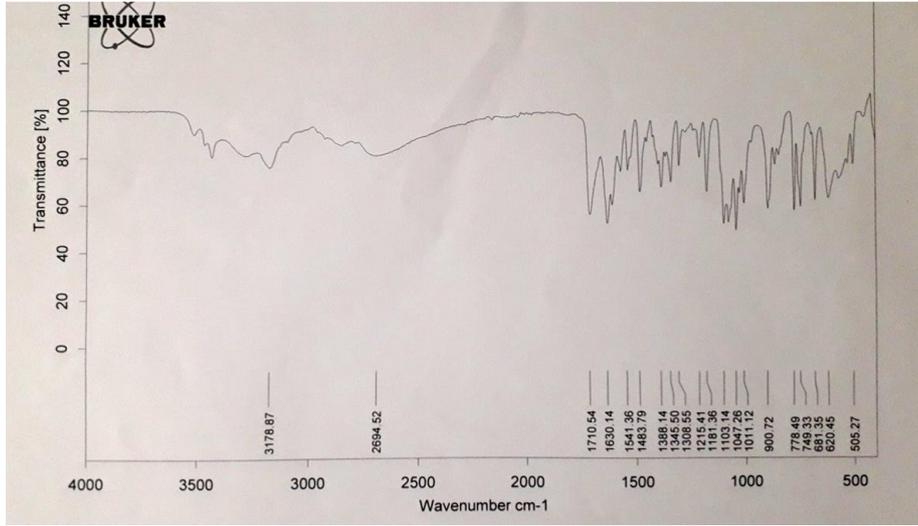
يظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمبعثر الصلب لمادة الاسيكلوفير مع غليكولات النشاء الصودية وذلك بنسبة (1:1) (الشكل 5) عصابات الامتصاص الأساسية البارزة والمميزة لمادة الاسيكلوفير، بحيث يمكن اعتبار طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمبعثر الصلب هو ناتج اضافة طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للاسيكلوفير إلى طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء لغليكولات النشاء الصودية مع انخفاض بسيط في شدتها بسبب التأثير الممدد للسواغ حيث حافظت قمم الامتصاص الخاصة بمادة الاسيكلوفير على موضعها مع ملاحظة انزياح قمة امتطاط (C-O) من 1103 cm^{-1} إلى 1081 cm^{-1} مما قد يشير إلى تغير الشكل البلوري للاسيكلوفير.¹⁶

تؤدي إلى تفتت المضغوطة بشكل سريع وبالتالي زيادة معدل الانحلال.¹² مع العلم أنه تم تحضير مبعثر من الاسيكلوفير مع غليكولات النشاء الصودية بنسبة (2:1) والمقارنة مع النسبة (1:1) ولم يكن هناك فروق يعتد بها احصائياً من حيث معدل تحرر مادة السيكلوفير لذلك تم انتقاء المبعثر بنسبة (1:1) للمقارنة مع المستحضر المحلي والعالمي بحيث تم استعمال نسبة أقل من السواغ المستخدم.

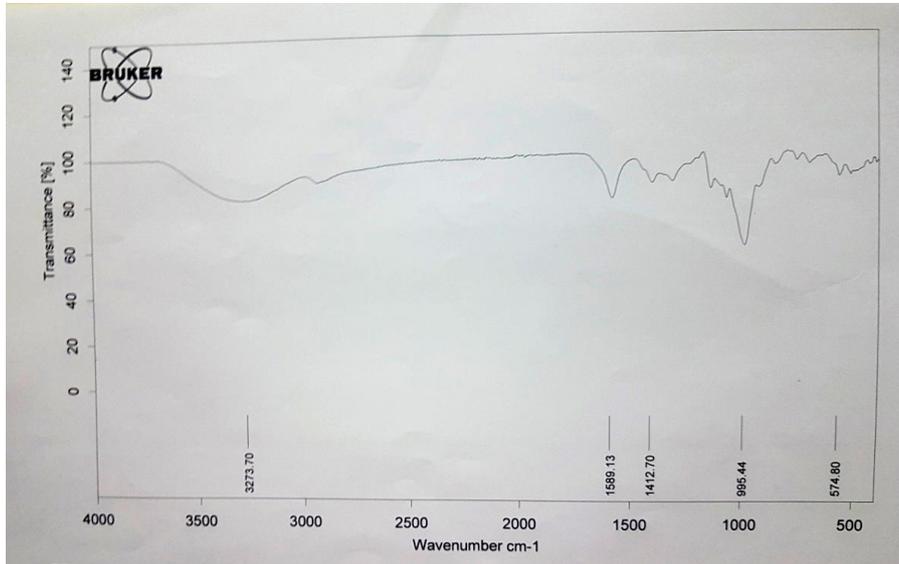
أما عند دراسة معدل ذوبان الاسيكلوفير من المستحضر المحلي والمضغوطات المحضرة من المبعثر الصلب الحاوي على (ACV) و(PEG6000) بنسبة (1:1) (الشكل 2) لوحظ تحسن معدل تحرر الاسيكلوفير عند 10 دقائق ثم تساوى معدل التحرر عند 15 دقيقة ثم كان أفضل للقرص المحلي مقارنة مع المضغوطات الحاوية على مبعثر ACV مع PEG6000 بحيث كانت الفروقات عند (20-30-45) دقيقة يعتد بها احصائياً وذلك وفق توزيع ستوديننت ثنائي الذيل. أما عند المستحضر العالمي فقد تبين أن معدل تحرر الاسيكلوفير منه كان أعلى عند جميع النقاط الزمنية مما يشير إلى أن استخدام PEG6000 لم يؤد إلى تحسين معدل تحرر الاسيكلوفير وذلك قد يعود لتحسين فعالية المواد الرابطة في القرص وإطالة زمن التفتت عند استخدامها بتركيز أكبر من 5% (و/و) في الصيغ.¹³



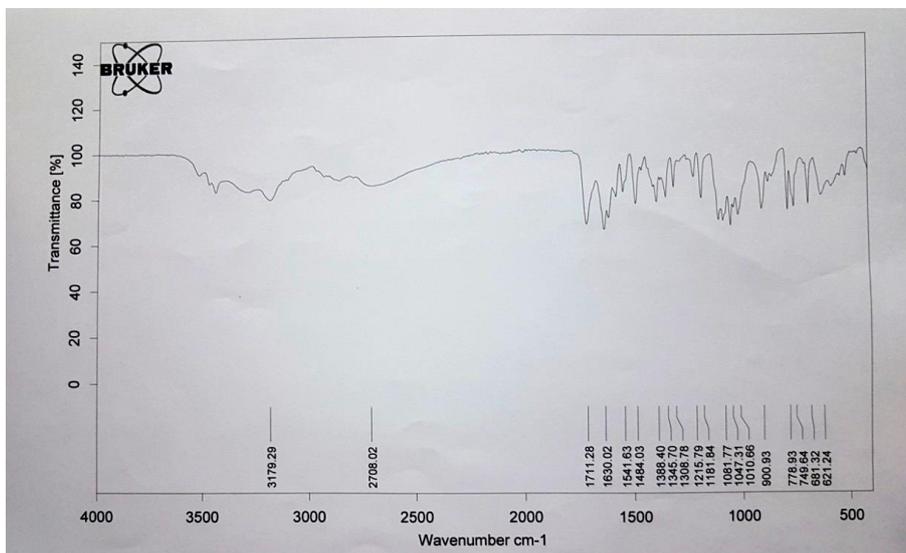
الشكل (1) يوضح معدل ذوبان الاسيكلوفير من المستحضر العالمي ZOVIRAX® والمبعثر الصلب الحاوي على SSG والمستحضر المحلي



الشكل (3): يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للاسيكلوفير

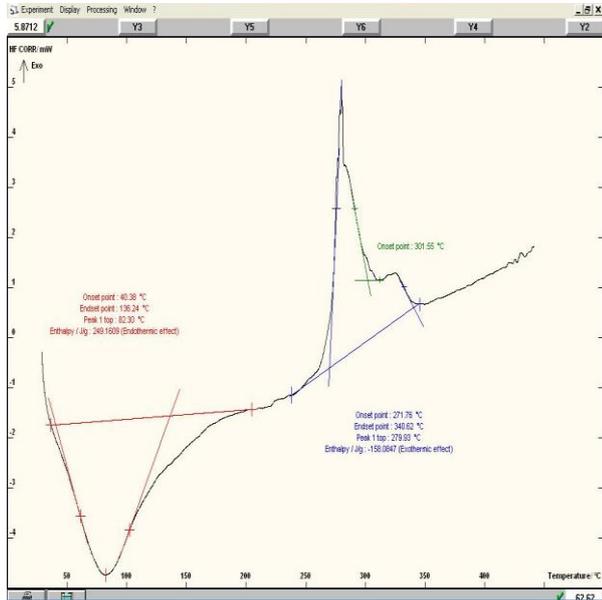


الشكل (4): يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لجليكولات النشاء الصودية



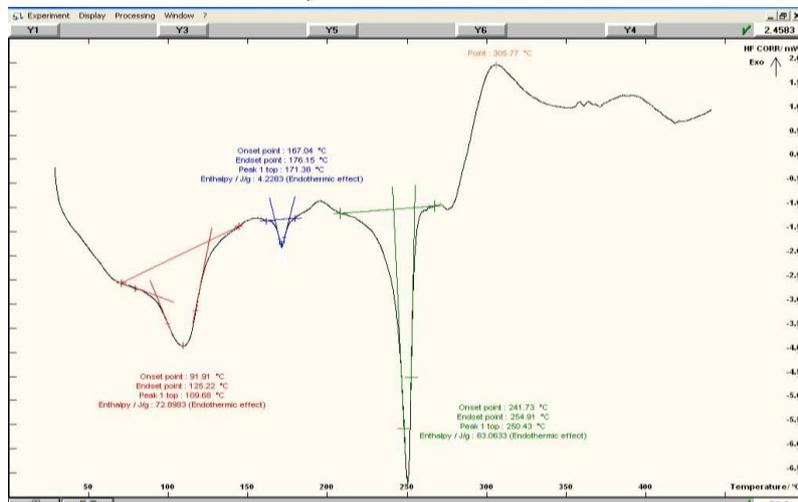
الشكل (5) يوضح المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للمبعر الصلب الحاوي على الاسيكلوفير وجليكولات النشاء الصودية بنسبة (1:1)

قمة ناشرة للحرارة تبلغ ذروتها عند درجة 279.30 °م والتي توافق درجة تخرب المادة حيث أن مسحوق غليكولات النشاء الصودية هو مسحوق جاذب للرطوبة hygroscopic لا يبدي أية قمة انصهار وإنما يبدأ بالتقحم بعد الدرجة 200 °م¹⁷.



الشكل (7): يوضح المسح الحراري التفاضلي لمادة غليكولات النشاء الصودية

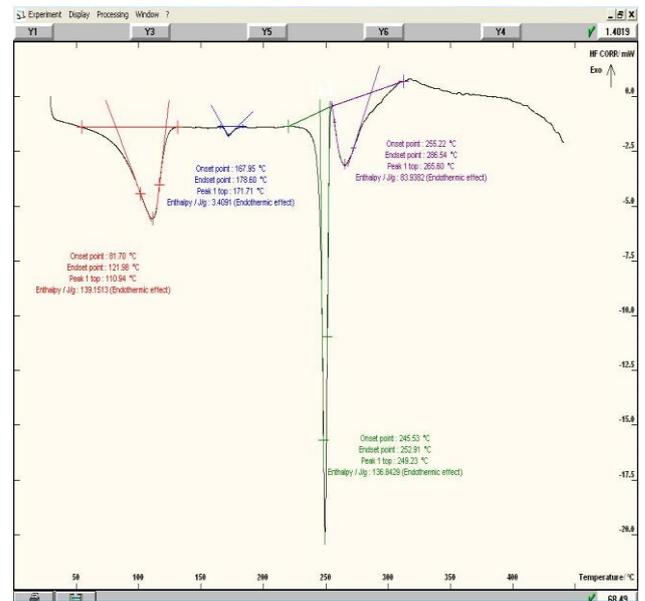
و يوضح الشكل (8) منحنى المسح الحراري التفاضلي للمبعر الصلب الحاوي على الاسيكلوفير وغليكولات النشاء الصودية بنسبة 1:1 حيث نلاحظ انخفاض قيمة ΔH من 136.84 إلى 83.06 مع اتساع عرض قمة الانصهار والذي قد يعود إلى تواجد جزء من مادة الاسيكلوفير بشكلها غير البلوري وبالتالي تشكل المبعر الصلب حيث يؤدي تواجد جزء من المادة بشكلها غير البلوري إلى انخفاض قيمة الطاقة المطلوبة لتحطيم البنية البلورية¹⁸.



الشكل (8) يوضح المسح الحراري التفاضلي للمبعر الصلب الحاوي على الاسيكلوفير وغليكولات النشاء الصودية بنسبة (1:1)

المسح التفاضلي الحراري DSC:

يظهر المسح الحراري التفاضلي لمادة الاسيكلوفير حالتها البلورية Crystal Structure كما هو واضح في الشكل (6) حيث يبين وجود قمة حادة ماصة للحرارة (endothermic peak) هي قمة انصهار المادة الدوائية وتبلغ ذروتها عند 249.23 °م والتي توافق مجال الانصهار المرجعي للمادة الدوائية¹⁶ بالإضافة لوجود قمتي تحول (transition) ماصتين للحرارة الأولى تبلغ ذروتها عند درجة 110.94 °م والثانية تبلغ ذروتها عند درجة 171.71 °م.



الشكل (6): يوضح المسح الحراري التفاضلي لمادة الاسيكلوفير النقية

كما يبين مخطط المسح الحراري التفاضلي لغليكولات النشاء الصودية الشكل (7) ظهور قمة وحيدة ماصة للحرارة تبلغ ذروتها عند 82.30 °م وهي توافق تبخر الماء المُدمص بالإضافة إلى

- poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics* vol. 10 (2018).
8. Leuner, C. & Dressman, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 47–60 (2000).
 9. Iqbal, B. *et al.* Recent Advances and Patents in Solid Dispersion Technology. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **5**, 244–264 (2011).
 10. Nokhodchi, A., Talari, R., Valizadeh, H. & Jalali, M. B. An investigation on the solid dispersions of chlordiazepoxide. *Int. J. Biomed. Sci.* **3**, 211–6 (2007).
 11. Mallick, S. *et al.* Physicochemical characterization of interaction of ibuprofen by solid-state milling with aluminum hydroxide. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **34**, 726–734 (2008).
 12. Li, J. Sodium starch glycolate. in *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 757–760 (2012).
 13. Row, R. C. Polyethylene Glycol. in *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (ed. Row, R. C.) 517–522 (2009).
 14. Bruni, G. *et al.* Preparation and physicochemical characterization of acyclovir cocrystals with improved dissolution properties. *J. Pharm. Sci.* **102**, 4079–4086 (2013).
 15. Panwar, V. *et al.* In-vitro and in-vivo evaluation of modified sodium starch glycolate for exploring its haemostatic potential. *Carbohydr. Polym.* **235**, (2020).
 16. Lutker, K. M., Quiñones, R., Xu, J., Ramamoorthy, A. & Matzger, A. J. Polymorphs and hydrates of acyclovir. *J. Pharm. Sci.* **100**, 949–963 (2011).
 17. Young, P. M., Edge, S., Staniforth, J. N., Steele, D. F. & Price, R. Dynamic Vapor Sorption Properties of Sodium Starch Glycolate Disintegrants. *Pharm. Dev. Technol.* **10**, 249–259 (2005).
 18. Al-Obaidi, H. *et al.* Effect of drug-polymer interactions on the aqueous solubility of milled solid dispersions. *Int. J. Pharm.* **446**, 100–105 (2013).

Conclusions الاستنتاجات

ناقشت هذه الدراسة تحضير مبعثر صلب لمادة الاسيكولوفير بالاعتماد على طريقة الطحن باستخدام مطحنة الكرات وأظهرت تشكل مبعثر صلب للاسيكولوفير مع غليكولات النشاء الصودية و تبين ذلك من خلال ازدياد معدل انحلال الاسيكولوفير من المضغوطات الحاوية على هذا المبعثر بالاضافة إلى التغيرات الحاصلة في مخطط المسح الحراري التفاضلي للمبعثر الصلب مقارنة مع المادة النقية والمسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء, في حين لم يظهر المبعثر المحضر من الاسيكولوفير مع بولي ايتلين غليكول 6000 تحسن في معدل انحلال الاسيكولوفير من المضغوطات الحاوية على المبعثر السابق. ومنه يمكن اعتبار مضغوطات المبعثرات الصلبة للاسيكولوفير مع غليكولات النشاء الصودية بديل واعد عن المستحضر العالمي.

References المراجع

1. Loh, Z. H., Samanta, A. K. & Sia Heng, P. W. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian J. Pharm. Sci.* **10**, 255–274 (2015).
2. Mohapatra, D., Agrawal, A. K. & Sahu, A. N. Exploring the potential of solid dispersion for improving solubility, dissolution & bioavailability of herbal extracts, enriched fractions, and bioactives. *J. Microencapsul.* **38**, 594–612 (2021).
3. Bhowmik, D. *et al.* Solid Dispersion-A approach to enhance the dissolution rate of poorly water soluble drugs. *Pharma Innov.* **1**, 24–38 (2012).
4. Cid, A. G., Simonazzi, A., Palma, S. D. & Bermúdez, J. M. Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Ther. Deliv.* **10**, 363–382 (2019).
5. Williams, H. D. *et al.* Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological Reviews* vol. 65 315–499 (2013).
6. Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H. & Sutradhar, K. B. Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: A review. *J. Appl. Pharm. Sci.* **1**, 13–20 (2011).
7. Zhang, X., Xing, H., Zhao, Y. & Ma, Z. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of