



الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

**تحضير حبيبات ألجومين البيض - عديد سكاريد ومراقبة
تحرر بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية منها**

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في المراقبة الدوائية

إعداد الطالبة :

سلمى عيسى عطره

الدكتور المشرف المشارك :

د. ديماء إبراهيم

مدرس في كلية الصيدلة
جامعة البعث

الدكتور المشرف :

د. هيفاء العلي

مدرس في كلية الصيدلة
جامعة البعث



الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

تحضير حبيبات ألومين البيض - عديد سكاريد ومراقبة تحرر بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية منها

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في المراقبة الدوائية

إعداد الطالبة:

سلمى عيسى عطره

الدكتور المشرف المشارك:

د. ديماء ابراهيم

مدرس في كلية الصيدلة

جامعة البعث

الدكتور المشرف:

د. هيفاء العلي

مدرس في كلية الصيدلة

جامعة البعث

٢٠٢٠ م - ١٤٤١ هـ

الجمهورية العربية السورية

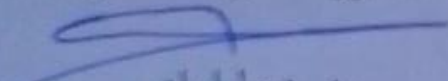
جامعة البعث

كلية الصيدلة - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

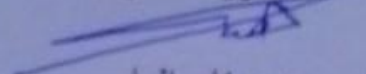
شهادة

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث علمي قامت به المرشحة سلمى عيسى عطره، تحت إشراف الدكتورة هيفاء العلي والدكتورة ديماء ابراهيم، من قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية في كلية الصيدلة-جامعة البعث، وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في هذا النص.

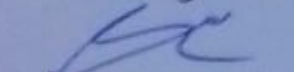
الدكتور المشرف المشارك:


د. ديماء ابراهيم

الدكتور المشرف


د. هيفاء العلي

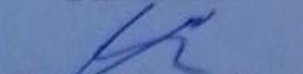
المرشحة


سلمى عيسى عطره


CERTIFICATION

It is hereby certified that this work described in this thesis is the result of Candidate's own investigation by supervision Dr. Haifa Al-Ali and Dr. Dima Ibrahim, Department of Pharmaceutical Chemistry and Quality Control, faculty of pharmacy, Al-baath university. Any references to other research work has been acknowledged in this text.


Candidate


Salma Issa Atra

Supervisor


Dr. Haifa Al-Ali

Supervisor

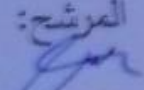

Dr. Dima Ibrahim

تصريح

أصرح بأن هذا البحث:

"تحضير حبيبات ألبومين البيض - عديد سكاريد ومراقبة تحرر بعض مضادات
الالتهاب غير الستيروئيدية منها".

لم يسبق أن قُبل للحصول على أية شهادة، ولا هو مقدم حالياً للحصول على أي
شهادة أخرى.

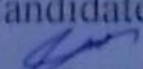
المرشح:

سلمى عيسى عطرة

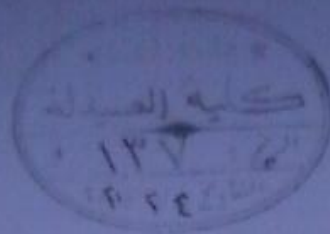
"DECLARATION"

It is declared that this work:

" Preparation of Egg Albumin – Polysaccharide Beads and
Monitoring Their Release of Some NSAIDs".

Has not been accepted for any degree, and it is not submitted for
any other degree.

Candidate

Salma Issa Atra



الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث

مجلس البحث العلمي والدراسات العليا

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم / (٣٣٣) د / المتخذ بالجلسة

رقم / (١٠) د / للعام الدراسي ٢٠٢٠ / ٢٠١٩ المنعقدة بتاريخ

٤ / جمادى الآخرة / ١٤٤١ هـ الموافق ٢٩ / ١ / ٢٠٢٠

الموضوع:

تشكيل لجنة الحكم والمناقشة على رسالة الماجستير للطالبة ملمي عطوة في كلية الصيدلة بجامعة البعث.

المستندات:

- قرار مجلس كلية الصيدلة رقم / ٣١ / تاريخ ١٣ / ١ / ٢٠٢٠ .
- حاشية مديرية الدراسات العليا والبحث العلمي والتفريق بتاريخ ٢١ / ١ / ٢٠٢٠
- كتاب إدارة الهجرة والجوازات رقم / ١٢٩٣ / و تاريخ ٢٢ / ١٢ / ٢٠١٩ بشأن حركة القعود والمغادرة للبلاد .

بعد الإطلاع على:

- قانون تنظيم الجامعات رقم / ٦ / لعام ٢٠٠٦
- اللائحة التنفيذية الصادرة بالمرسوم رقم / ٢٥٠ / لعام ٢٠٠٦
- قرار مجلس الجامعة رقم / ٦٦٢ / تاريخ ١٥ / ٣ / ٢٠١٦ المتضمن تسجيل رسالة الماجستير للطالبة المذكورة علماً أن تاريخ بدء التسجيل هو ٢٠١٦ / ٣ / ١ .
- قرار مجلس الجامعة رقم / ١٥٥٣ / تاريخ ١ / ٨ / ٢٠١٧ المتضمن تعديل الإشراف على رسالة الماجستير للطالبة المذكورة .

بعد المتابعة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا مايلي:

الموافقة على تشكيل لجنة الحكم والمناقشة على رسالة الماجستير للطالبة ملمي عطوة المسجلة في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة للتواليف في كلية الصيدلة بجامعة البعث اختصاص / المراقبة الدوائية / بحث عنوانه: / تحضير حبيبات اليومين البيض - ستايريد ومراقبة تحرر بعض مضادات التهاب غير الستيرويدية منها / بإشراف السيدة الدكتور هيفاء العلي ومشاركة السيدة الدكتور ديمة إبراهيم مؤلفة من السادة الدكتور:

الاسم والتمية	المرتبة	الاختصاص	الكلية	الجامعة	الصفة
د. صالح طريفي	أستاذ مساعد	مراقبة دوائية	الصيدلة	حلب	عضواً
د. هيفاء العلي	مدرس	مراقبة دوائية	الصيدلة	البعث	مشرفاً
د. أسين سويد	مدرس	صيدلة صناعية	الصيدلة	البعث	عضواً

- على أن يرأس اللجنة الأستاذ هيفاء العلي من حيث المرتبة العلمية .
- الالتزام بالنموذج الموحدة لإرسالية تسمية عضو لجنة الحكم وإرسالية تقديم الرسالة وإرسالية التصلاحيات للمناقشة .
- تسمية السيدة الدكتور هيفاء العلي في كلية الآداب مدققاً لغوياً للأطروحة باللغة العربية على ألا يتم تسليم الأطروحة للمنطق للتقوي إلا بعد التوافق وإجراء التعديلات عليها.
- على أن يتم منحها سنة إضافية بموجب المرسوم رقم / ٢٥٣ / تاريخ ١٧ / ٨ / ٢٠١٧ على أن تقوم بتسديد رسومها.
- إحالة القرار إلى عمادة الكلية على أن تتم المناقشة في موعد لا يقل عن شهر ولا يزيد على ثلاثة أشهر + نسخة إلى مديرية شؤون العاملين والإداريين لإجراء ما يلزم.

رئيس المجلس

نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

الأستاذ الدكتور ناصر عبد الدين

أمين سر المجلس

أمين الجامعة المساعد

لينا العطار



الجمهورية العربية السورية
جامعة البعث - كلية الصيدلة
قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية



قرار لجنة الحكم والمناقشة العلنية على رسالة الماجستير

بناءً على قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا في جامعة البعث رقم / (333) د/ المتخذ بالجلسة رقم / (10) د/ للعام الدراسي 2020/2019 المنعقدة بتاريخ 2020/1/29 م المتضمن الموافقة على تشكيل لجنة الحكم والمناقشة على رسالة الماجستير للطالبة سلمى عطره باختصاص المراقبة الدوائية في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية في كلية الصيدلة بجامعة البعث والمؤلفة من السادة الذكائرة:

الاسم والشهرة	المرتبة	الاختصاص	الكلية	الجامعة	الصفة
1. د. صالح طريفي	استاذ مساعد	مراقبة دوائية	الصيدلة	حلب	عضواً
2. د. هيفاء العلي	مترجم	مراقبة دوائية	الصيدلة	البعث	مشرفاً
3. د. أمين سويد	مترجم	صيدلة صناعية	الصيدلة	البعث	عضواً

- اجتمعت اللجنة في تمام الساعة التاسعة صباحاً من يوم الأحد تاريخ 2020/6/7 وتناقلت علناً الرسالة التي قدمتها الطالبة بعنوان: "تحضير حبيبات ألومين البيضاء - عديد سكاريد ومراقبة تحرر بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية منها"
- استعرضت الطالبة رسالتها خلال المدة المحددة لها ثم بدأت المناقشة العلنية من قبل اللجنة والسادة الحضور وتم تسجيل الملاحظات المتعلقة بالرسالة والإجابة عن استفسارات اللجنة والحضور.
- واستناداً إلى قرار مجلس جامعة البعث رقم / 662/ تاريخ 2016/3/15 م المتضمن تسجيل رسالة الماجستير للطالبة المنكورة وبعد أن حلت لجنة الحكم المنكورة أعلاه بنفسها قررت الآتي:
- اعتبار رسالة الماجستير المقدمة من الطالبة المنكورة عملاً علمياً تؤهلها لنيل درجة الماجستير، وتستحق الرسالة علامة قدرها (92.33) %
- اثنت وتسعون درجة وثلاث وثلاثون بالمائة من الدرجة فقط وبمعدل قدره / امتياز /
- علماً أن الطالبة قد تحقت في جميع مقرراتها في السنة الأولى للماجستير بعلامة قدرها (84.87) % أربع وثمانون درجة وسبعة وثمانون بالمائة من الدرجة.
- وعليه تقترح اللجنة استحقاق طالبة الدراسات العليا سلمى عطره درجة الماجستير في المراقبة الدوائية في كلية الصيدلة بجامعة البعث بتقدير / امتياز / وعلامة قدرها (87.85) % سبع وثمانون درجة وخمسة وثمانون بالمائة من الدرجة فقط.
- نوصي اللجنة بتبادل الرسالة مع الجامعات العربية والأجنبية ومبايعتها ونشرها على نفقة جامعة البعث (للإشارة) بعد إجراء التعديلات التي أوصت بها اللجنة.
- يرفع هذا القرار إلى المجالس الجامعية المختصة لاستكمال الإجراءات القانونية لمنحها الدرجة المنكورة لتمتعها بكافة حقوق هذه الدرجة.

حمص في 2020/6/7 م

أعضاء اللجنة

رئيس لجنة الحكم

أ.م. د. صالح طريفي

عضواً

د. أمين سويد

مشرفاً

د. هيفاء العلي

الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث - كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

السيد الدكتور عميد كلية الصيدلة

نُفيدكم علماً أن طالبة الماجستير سلمى عيسى عطره /مراقبة دوائية/ قد أجرت
التعديلات المطلوبة على رسالة الماجستير التي تحمل عنوان "تحضير حبيبات البومين
الببيض - عديد سكاريد ومراقبة تحرر بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية منها" والتي
نُوقشت بتاريخ ٢٠٢٠/٦/٧.

أ.م.د. صالح طريقي

د. أمين سويد

د. هيفاء العلي

رئيس قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

أ.م.د. يمن هلال



الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث

كلية الآداب والعلوم الإنسانية

١٩٩٠ / ٢٠٢٠ م

١٣ / ٧ / ٢٠٠٠

الأستاذ الدكتور عميد كلية الصيدلة

تحية وبعد :

بناءً على قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /٣٣٣/ المتخذ بالجلسة رقم / ١٠ / د تاريخ ٢٩ / ١ / ٢٠٢٠ م، المتعلق بتعيين مدقق لغوي لرسالة الماجستير العائدة للطالبة سلمى عطّره بعنوان :

/ تحضير حبيبات ألبومين البيض -سكاريد ومراقبة تحرر بعض مضادات التهاب /
غير الستروئيدية منها /

فقد تم تنقيح الرسالة المذكورة وتصويب الأخطاء والهنات الموجودة فيه.

وتفضلوا بقبول فائق الاحترام

عميد كلية الآداب والعلوم الإنسانية

د. طلال الخليل

رئيس قسم اللغة العربية

د. عصام الكوسى

المدقق اللغوي

د. وصال الحميد

إلى مكتب ممارسة المهنة في الآداب
يرجى إكمال اللازم المرفق

١٢ / ٧ / ٢٠٠٠

د. طلال الخليل

١٧٩٩ / ١٠ / ٢٠٠٠

١٢ / ٧ / ٢٠٠٠

فهرس المحتويات:

ملخص:	١
مقدمة عامة:	٣
مبررات البحث وأهدافه	٥
القسم النظري	٧
I. نظام إيطاء الدواء DRUG DELIVERY SYSTEM	٩
١. النظم التقليدية TRADITIONAL DRUG DELIVERY SYSTEMS	٩
٢. النظم الحديثة NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS	١٠
II. تحرر الدواء DRUG RELEASE	١٢
١. التحرر المباشر الفوري IMMEDIATE RELEASE	١٢
٢. التحرر المعدّل MODIFIED RELEASE	١٢
١. التحرر الآجل DELAYED RELEASE	١٢
٢. التحرر المديد EXTENDED RELEASE	١٢
٣. التحرر المضبوط CONTROLLED RELEASE	١٢
٤. التحرر النبضي PULSATILE RELEASE	١٢
III. البوليميرات POLYMERS	١٣
١. تعريف البوليمير	١٣
٢. تصنيف البوليميرات	١٣
١. البوليميرات الطبيعية NATURAL POLYMERS	١٤
٢. البوليميرات الصناعية SYNTHETIC POLYMERS	١٥
٣. بعض المفاهيم الخاصة بالتطبيق الحيوي للبوليميرات	١٥
١. التوافق الحيوي BIOCOMPATIBILITY	١٥
٢. التدرّك الحيوي BIODEGRADATION	١٦
IV. الهيدروجيل HYDROGEL	١٧
١. تعريفه	١٧
٢. تحضير الهيدروجيل	١٨
١. المصالبة الكيميائية CHEMICAL CROSSLINKING	١٨
٢. المصالبة الفيزيائية PHYSICAL CROSSLINKING	١٨

١٩ الحبيبات BEADS.....٧

- ١٩ ١. تعريف الحبيبات
- ١٩ ٢. مزايا الحبيبات
- ٢٠ ٣. طرق تحضير الحبيبات
 - ٢٠ ٣. ١. عملية التنقيط البسيطة EXTRUSION/DIPPING METHOD
 - ٢١ ٣. ٢. الإرداذ ATOMIZATION
 - ٢١ ٣. ٣. جهاز التسييل الميكروني MICROFLUIDIC DEVICE
 - ٢٢ ٣. ٤. جهاز التسييل الميكروني ثنائي القنوات تحت الضغط العالي HIGH-PRESSURE DUAL CHANNEL
 - ٢٢ ٣. ٥. القوالبه TEMPLATING
- ٢٢ ٤. آليات تحرر الدواء من الحبيبة
 - ٢٢ ٤. ١. الانتشار DIFFUSION
 - ٢٣ ٤. ٢. الانحلال DISSOLUTION
 - ٢٣ ٤. ٣. التآكل EROSION
 - ٢٣ ٤. ٤. التشدّف FRAGMENTATION
 - ٢٣ ٤. ٥. الانتباج SWELLING
- ٢٤ ٥. العوامل المؤثرة في تحرر الدواء
 - ٢٤ ٥. ١. عوامل متعلقة بالدواء
 - ٢٥ ٥. ٢. عوامل متعلقة بالبوليمير
 - ٢٥ ٥. ٣. عوامل متعلقة بالعامل المصالب
 - ٢٦ ٥. ٤. عوامل متعلقة بطريقة التحضير
 - ٢٦ ٥. ٥. عوامل متعلقة بالحبيبة الناتجة

٢٩ الألجينات.....٧١

- ٢٩ ١. التركيب الكيميائي
- ٣٠ ٢. استخلاص الألجينات
- ٣٠ ٣. تطبيقات الألجينات
 - ٣٠ ٣. ١. المجال الصيدلاني
 - ٣٠ ٣. ٢. المجال العلاجي
 - ٣٠ ٣. ٣. مجال طب الأسنان
 - ٣١ ٣. ٤. المجال التجميلي
 - ٣١ ٣. ٥. المجال الغذائي
 - ٣١ ٣. ٦. المجال البيئي
- ٣١ ٤. خواص الألجينات
 - ٣١ ٤. ١. الخواص الفيزيائية
 - ٣٣ ٤. ٢. الخواص الكيميائية
 - ٣٥ ٤. ٣. الخواص الحيوية

٣٦ ألبومين البيض.....٧١١

٣٦	١. التركيب الكيميائي
٣٧	٢. استخلاصه
٣٧	٣. تطبيقاته
٣٧	٣. ١. المجال الصيدلاني
٣٧	٣. ٢. المجال الطبي
٣٨	٣. ٣. المجال البحثي
٣٨	٣. ٤. المجال الغذائي
٣٨	٤. خواص ألجومين البيض
٣٨	٤. ١. الخواص الفيزيائية
٣٩	٤. ٢. الخواص الكيميائية
٤٠	٤. ٣. الخواص الحيوية

VIII. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS ٤١

٤١	١. التعريف
٤١	٢. آلية التأثير
٤١	٣. التأثيرات الجانبية
٤٢	٤. ايبوبروفن
٤٣	٤. ١. الجرعة والاستطبابات
٤٣	٤. ٢. الحرائك الدوائية
٤٣	٥. اندومييتاسين
٤٤	٥. ١. الجرعة والاستطبابات
٤٤	٥. ٢. الحرائك الدوائية
٤٤	٦. دكلوفيناك
٤٥	٦. ١. الجرعة والاستطبابات
٤٥	٦. ٢. الحرائك الدوائية

القسم العملي ٤٧

١. مواد وأجهزة البحث: ٤٩

٤٩	١. ١. المواد المستخدمة:
٥٠	١. ٢. الأجهزة المستخدمة:

٢. الطرائق: ٥١

٥١	١. ١. تحضير الحبيبات:
٥٣	١. ٢. الاختبارات المجرة لضبط ومراقبة جودة الحبيبات المحضرة (الجافة):
٥٣	٢. ١. وزن الحبيبات:
٥٣	٢. ٢. شكل الحبيبات و أبعادها:
٥٣	٢. ٣. فعالية احتباس الدواء ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:
٥٥	٢. ٤. معدل تحرر الدواء:

٥٦	٢.٢.٥. حرائك التحرر.....
٥٨	٢.٢.٦. التحليل الطيفي FT-IR:.....
٥٩	٣.٢. الدراسة الإحصائية:.....
٦٠	٢.٤. خطة العمل المتبعة:.....
٦٠	٢.٤.١. القسم الأول: دراسة تأثير تراكيز السواغات وبعض شروط التحضير في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٦٠	٢.٤.٢. القسم الثاني: دراسة تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٦٠	٢.٤.٣. القسم الثالث: دراسة تأثير تغيير النموذج الدوائي في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٦٠	٢.٤.٤. القسم الرابع: دراسة حركية تحرر النماذج الدوائية وثباتيتها ضمن الصيغ الصيدلانية الفضلى:.....

٣. النتائج ومناقشتها:..... ٦٣

٦٣	٣.١. القسم الأول: دراسة تأثير تراكيز السواغات وبعض شروط التحضير في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٦٣	٣.١.١. تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٦٩	٣.١.٢. تأثير تركيز كلور الكالسيوم في خواص الحبيبات المحضرة:.....
٧٣	٣.١.٣. تأثير مسافة التنقيط في خواص الحبيبات المحضرة:.....
٧٧	٣.١.٤. تأثير درجة حرارة التحضير في خواص الحبيبات المحضرة:.....
٨١	٣.١.٥. الاستنتاجات:.....
٨٢	٣.٢. القسم الثاني: دراسة تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٨٩	٣.٣. القسم الثالث: دراسة تأثير تغيير النموذج الدوائي في خواص الحبيبات الناتجة:.....
٩٦	٣.٤. القسم الرابع: دراسة حركية تحرر النماذج الدوائية وثباتيتها ضمن الصيغ الصيدلانية الفضلى:.....
٩٦	٣.٤.١. حرائك التحرر:.....
٩٦	٣.٤.١.١. حرائك تحرر ايوبروفن:.....
٩٧	٣.٤.١.٢. حرائك تحرر دكلوفيناك الصوديوم:.....
٩٨	٣.٤.١.٣. حرائك تحرر اندوميتاسين:.....
١٠٠	٣.٤.٢. التحليل الطيفي FT-IR:.....
١٠٠	٣.٤.٢.١. التحليل الطيفي للصيغة الفضلى المحضرة باستخدام ايوبروفن:.....
١٠٢	٣.٤.٢.٢. التحليل الطيفي للصيغة الفضلى المحضرة باستخدام دكلوفيناك الصوديوم:.....
١٠٤	٣.٤.٢.٣. التحليل الطيفي للصيغة الفضلى المحضرة باستخدام اندوميتاسين:.....

الخلاصة:..... ١٠٧

التوصيات والمقترحات:..... ١٠٩

المراجع:..... ١١١

الملاحق:..... ١٢٧

فهرس الأشكال:

- الشكل ١: منحنيات التراكيز البلاسمية لدواء بعد إيتائه بشكل تقليدي وبشكل مضبوط التحرر. ١١
- الشكل ٢: مخطط توضيحي لطريقة الإزاد في تحضير الحبيبات. ٢١
- الشكل ٣: مخطط توضيحي لمبدأ عمل جهاز التسييل المكروني المستخدم في تحضير الحبيبات. ٢٢
- الشكل ٤: آليات تحرر الدواء من الحبيبات بالانتشار والانتاج والتشف. ٢٤
- الشكل ٥: تأثير أبعاد المسام ضمن بنية الحبيبة في تحرر الدواء منها. ٢٧
- الشكل ٦: البنية الكيميائية للأجينات الطحلبية مع توضيح لتوزع ثملات M و G ضمن سلسلة البوليمير. ٢٩
- الشكل ٧: البنية الكيميائية للأجينات الجرثومية. ٢٩
- الشكل ٨: البنية ثلاثية الأبعاد لجزيء ألبومين البيض. ٣٦
- الشكل ٩: البنية الكيميائية لايوبوروفن. ٤٢
- الشكل ١٠: البنية الكيميائية لاندوميتاسين. ٤٣
- الشكل ١١: البنية الكيميائية لدكلوفيناك. ٤٤
- الشكل ١٢: مخطط توضيحي لطريقة التهلم الأيوني لمحلول بوليميري (طريقة التنقيط باستخدام محقن وعلى اليمين توضيح لآلية التصالب الأيوني الحاصل في حال الأجينات والكالسيوم). ٥١
- الشكل ١٣: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام تراكيز مختلفة من أجينات الصوديوم (١، ٢، ٣%) ٦٣
- الشكل ١٤: تأثير تركيز أجينات الصوديوم في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة. ٦٤
- الشكل ١٥: تأثير تركيز أجينات الصوديوم في القطر الوسطي للحبيبات الجافة المحضرة. ٦٤
- الشكل ١٦: تأثير تركيز أجينات الصوديوم في فعالية احتباس ايوبوروفن ضمن الحبيبات المحضرة. ٦٥
- الشكل ١٧: تأثير تركيز أجينات الصوديوم في معدل تحميل ايوبوروفن ضمن الحبيبات. ٦٦
- الشكل ١٨: تغير كل من معدل تحميل الدواء العملي والنظري بتغيير تركيز أجينات الصوديوم. ٦٧
- الشكل ١٩: تأثير تركيز أجينات الصوديوم في مردود إنتاج الحبيبات. ٦٧
- الشكل ٢٠: تأثير تركيز أجينات الصوديوم في معدل تحرر ايوبوروفن. ٦٨
- الشكل ٢١: صور مجهرية لحبيبات محضرة بتراكيز مختلفة من كلور الكالسيوم (١، ٥، ١٠%) ٦٩
- الشكل ٢٢: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة. ٦٩
- الشكل ٢٣: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة. ٧٠
- الشكل ٢٤: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في فعالية احتباس ايوبوروفن ضمن الحبيبات المحضرة. ٧٠
- الشكل ٢٥: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في معدل تحميل ايوبوروفن ضمن الحبيبات. ٧١
- الشكل ٢٦: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في مردود إنتاج الحبيبات. ٧١
- الشكل ٢٧: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في معدل تحرر ايوبوروفن. ٧٢
- الشكل ٢٨: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٢ سم. ٧٣
- الشكل ٢٩: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٥ سم. ٧٣
- الشكل ٣٠: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ١٠ سم. ٧٣
- الشكل ٣١: تأثير مسافة التنقيط في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة. ٧٤
- الشكل ٣٢: تأثير مسافة التنقيط في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة. ٧٤
- الشكل ٣٣: تأثير مسافة التنقيط في فعالية احتباس ايوبوروفن ضمن الحبيبات المحضرة. ٧٥
- الشكل ٣٤: تأثير مسافة التنقيط في معدل تحميل ايوبوروفن ضمن الحبيبات. ٧٥
- الشكل ٣٥: تأثير مسافة التنقيط في مردود إنتاج الحبيبات. ٧٦
- الشكل ٣٦: تأثير مسافة التنقيط في معدل تحرر ايوبوروفن. ٧٦
- الشكل ٣٧: صور مجهرية لحبيبات محضرة بدرجات حرارة مختلفة (٤، ٢٥) مئوية. ٧٧
- الشكل ٣٨: تأثير درجة حرارة التحضير في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة. ٧٧
- الشكل ٣٩: تأثير درجة حرارة التحضير في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة. ٧٨
- الشكل ٤٠: تأثير درجة حرارة التحضير في فعالية احتباس ايوبوروفن ضمن الحبيبات المحضرة. ٧٨
- الشكل ٤١: تأثير درجة حرارة التحضير في معدل تحميل ايوبوروفن ضمن الحبيبات. ٧٩
- الشكل ٤٢: تأثير درجة حرارة التحضير في مردود إنتاج الحبيبات. ٧٩
- الشكل ٤٣: تأثير درجة حرارة التحضير في معدل تحرر ايوبوروفن. ٨٠
- الشكل ٤٤: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام تراكيز مختلفة من ألبومين البيض (٠، ٥، ١، ١، ٥، ٢، ٥، ٢، ٥، ٣%) ٨٢
- الشكل ٤٥: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة. ٨٢

- الشكل ٤٦: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في القطر الوسطي للحبيبات الجافة المحضرة .. ٨٣
- الشكل ٤٧: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في فعالية احتباس إيوبروفن ضمن الحبيبات ... ٨٤
- الشكل ٤٨: تأثير تركيز ألبومين البيض في معدل تحميل إيوبروفن ضمن الحبيبات ٨٥
- الشكل ٤٩: تغير كل من معدل تحميل الدواء العملي والنظري بتغير تركيز ألبومين البيض. ٨٦
- الشكل ٥٠: تأثير تركيز ألبومين البيض في مردود إنتاج الحبيبات ٨٦
- الشكل ٥١: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في معدل تحرر إيوبروفن من الحبيبات ٨٧
- الشكل ٥٢: صور مجهرية لحبيبات حاوية على إيوبروفن، دكلوفيناك الصوديوم، اندوميتاسين ومحضرة من دون إضافة ألبومين البيض ٨٩
- الشكل ٥٣: صور مجهرية لحبيبات حاوية على إيوبروفن، دكلوفيناك الصوديوم، اندوميتاسين ومحضرة بإضافة ألبومين البيض ٣% ٨٩
- الشكل ٥٤: تأثير تغيير النموذج الدوائي في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبومين البيض ٨٩
- الشكل ٥٥: تأثير تغيير النموذج الدوائي في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبومين البيض ٣% ٩٠
- الشكل ٥٦: تأثير تغيير النموذج الدوائي في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبومين البيض ٩٠
- الشكل ٥٧: تأثير تغيير النموذج الدوائي في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبومين البيض ٣% ٩١
- الشكل ٥٨: تأثير تغيير النموذج الدوائي في فعالية الاحتباس ضمن الحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبومين البيض ... ٩١
- الشكل ٥٩: تأثير تغيير النموذج الدوائي في فعالية الاحتباس ضمن الحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبومين البيض ٣% .. ٩٢
- الشكل ٦٠: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل تحميل الدواء ضمن الحبيبات قبل إضافة ألبومين البيض ٩٢
- الشكل ٦١: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل تحميل الدواء ضمن الحبيبات بعد إضافة ألبومين البيض ٩٢
- الشكل ٦٢: تأثير تغيير النموذج الدوائي في مردود إنتاج الحبيبات قبل إضافة ألبومين البيض ٩٣
- الشكل ٦٣: تأثير تغيير النموذج الدوائي في مردود إنتاج الحبيبات بعد إضافة ألبومين البيض ٩٣
- الشكل ٦٤: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل التحرر من الحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبومين البيض ٩٤
- الشكل ٦٥: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل تحرر الدواء من الحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبومين البيض ٣% ... ٩٤
- الشكل ٦٦: المخطط الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لـ: إيوبروفن (الأعلى)، إيوبروفن مع الحامل البوليميري (الأسفل). ١٠٠
- الشكل ٦٧: المخطط الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لـ: دكلوفيناك صوديوم (الأعلى)، دكلوفيناك صوديوم مع الحامل البوليميري (الأسفل). ١٠٢
- الشكل ٦٨: المخطط الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لـ: اندوميتاسين (الأعلى)، اندوميتاسين مع الحامل البوليميري (الأسفل). ١٠٤

فهرس الجداول:

- جدول ١: تفسير قيم ثابت التحرر n في معادلة كورسمير-بيباس للحوامل الدوائية الكروية الشكل ٥٧
- جدول ٢: ملخص الصيغ الصيدلانية المحضرة وشروط تحضيرها. ٦٢
- جدول ٣: قيم R^2 للخطوط البيانية المعبرة عن تطبيق نتائج تحرر ايبوبروفن ضمن المعادلات الرياضية. ٩٦
- جدول ٤: قيم R^2 للخطوط البيانية المعبرة عن تطبيق نتائج تحرر دكلوفيناك الصوديوم ضمن المعادلات الرياضية. ٩٧
- جدول ٥: قيم R^2 للخطوط البيانية المعبرة عن تطبيق نتائج تحرر اندوميتاسين ضمن المعادلات الرياضية. ٩٨
- جدول ٦: قمم الامتصاص بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لايوبروفن ولمزيجه مع الحامل البوليميري ١٠٠
- جدول ٧: قمم الامتصاص بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لدكلوفيناك الصوديوم ولمزيجه مع الحامل البوليميري. ١٠٢
- جدول ٨: قمم الامتصاص بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لاندوميتاسين ولمزيجه مع الحامل البوليميري. ١٠٤

فهرس الملاحق:

- ملحق ١: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام ألجينات تركيز ١% ١٢٧
- ملحق ٢: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام ألجينات تركيز ٢% ١٢٧
- ملحق ٣: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٢سم. ١٢٨
- ملحق ٤: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٥سم. ١٢٨
- ملحق ٥: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ١٠سم. ١٢٨
- ملحق ٦: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر ايوبروفن من حبيبات ألجينات (من دون ألبومين البيض). ١٢٩
- ملحق ٧: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر ايوبروفن من حبيبات (ألجينات + ألبومين البيض). ١٣٠
- ملحق ٨: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات ألجينات (من دون ألبومين البيض) ١٣١
- ملحق ٩: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات (ألجينات + ألبومين البيض). ١٣٢
- ملحق ١٠: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر اندوميتاسين من حبيبات ألجينات (من دون ألبومين البيض). .. ١٣٣
- ملحق ١١: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر اندوميتاسين من حبيبات (ألجينات + ألبومين البيض). ١٣٤

قائمة الاختصارات:

NSAIDs:	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
GMP:	Good Manufacturing Practices	الممارسات التصنيعية الجيدة
M:	Manuronic acid	ثمالة مانورونيك
G:	Guluronic acid	ثمالة غولورونيك
FDA	Food and Drug Administration	منظمة الغذاء والدواء
GRAS:	Generally Referred As Safe material	مادة آمنة
SERPIN:	Serine Protease Inhibitors	مثبطات بروتياز السيرين
Ibu:	Ibuprofen	ايبوبروفن
Dic:	Sodium Diclofenac	دكلوفيناك الصوديوم
Ind:	Indomethacin	اندوميتاسين
p:	Pearson factor	معامل ارتباط بيرسون
sig:	Significance	أهمية الارتباط إحصائياً
n	Release exponent	ثابت التحرر

ملخص:

يعتبر الاختيار المناسب لنظام إيتاء الدواء المفتاح الأساسي في عملية رفع الفعالية العلاجية وزيادة مستوى الأمان، وهو ما ركزت عليه الأبحاث في السنوات الأخيرة، إذ تم ابتكار مجموعة من النظم الحديثة؛ والتي يمكن اعتبار حبيبات الهيدروجيل إحداها.

وقع الاختيار في هذا البحث على حبيبات الهيدروجيل لاستخدامها حواملًا دوائية لإيتاء مجموعة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، وقد تم اختيار بوليمير ألجينات الصوديوم لتحضير هذه الحبيبات بعد مصالبتها بالكالسيوم، ومن أجل تحسين خواص الحبيبات المحضرة تم استخدام بوليمير ثاني هو ألبومين البيض.

شمل العمل المخبري عدة أقسام؛ حيث تم في القسم الأول تحضير حبيبات ألجينات الكالسيوم الحاوية على ايوبروفن، وتمت دراسة تأثير تركيز كل من البوليمير والعامل المصالب في خواص الحبيبات الناتجة، وتم تقييم تأثير بعض شروط التحضير (مسافة التنقيط، درجة حرارة التحضير) أيضاً؛ وقد تبين أن رفع تراكيز السواغات وخفض درجة حرارة التحضير قد أدّى إلى تحسين فعالية احتباس ايوبروفن ورفع مردود الإنتاج؛ كما أنه أثر في معدل تحرر الدواء، أما بالنسبة لمسافة التنقيط فقد أثرت في شكل الحبيبات الناتجة فقط، وكانت النتيجة اصطفاء الصيغة (ألجينات صوديوم ٣%، كلور كالسيوم ١٠%، مسافة تنقيط ٥ سم، درجة حرارة تحضير ٢٥° مئوية).

تم في القسم الثاني إضافة ألبومين البيض إلى الصيغة المصطفاة السابقة، وتمت دراسة تأثير تركيزه في خواص الحبيبات فتبين أن رفع تركيزه قد حسن من فعالية احتباس ايوبروفن ضمن الحبيبة ومن معدل تحميل الدواء كما أنه أطل من زمن التحرر مما دعا إلى اصطفاء الصيغة ذات التركيز الأعلى (ألبومين البيض ٣%).

تم في القسم الثالث تغيير النموذج الدوائي حيث تم استخدام دكلوفيناك الصوديوم واندوميثاسين، وتمت مقارنة خواص الحبيبات الناتجة مع خواص الحبيبات المتضمنة ايوبروفن؛ وقد تم التوصل إلى أن الحبيبات الحاوية على أدوية متشابهة بخواص الانحلالية ومتقاربة بأوزانها الجزيئية تمتلك خواصاً متشابهة ومتقاربة؛ مما يمنح إمكانية الاستفادة من هذه الصيغة وتطبيقها على نطاق أوسع من الأدوية المنخفضة الوزن الجزيئي وذات الانحلالية الضعيفة في الماء.

تم في القسم الرابع دراسة حرائك تحرر الأدوية الثلاثة من حواملها البوليميرية، وقد تبين أن معادلة كورسماير-بيباس هي المعادلة الأكثر توافقاً مع النتائج بقيم R^2 مترواحة بين (٠.٩٥٧-٠.٩٩٢) وتبين من خلال قيم $n > 0.85$ سيطرة عملية توسع واسترخاء السلاسل البوليميرية وظاهرة التآكل

السطحي في عملية تحرر الدواء . كما تمت أيضاً دراسة مدى ثباتية النماذج الدوائية كيميائياً ضمن صيغها من خلال إجراء اختبار التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء FTIR؛ وقد تبين من خلال هذه الدراسة حفاظ كل من الأدوية الثلاثة على ثباتيتها الكيميائية ضمن الصيغ المحضرة.

مقدمة عامة:

يتجلى هدف الصناعة الصيدلانية في تحقيق الفائدة العلاجية المرغوبة من الدواء بالدرجة القصوى وتقليل الآثار الجانبية إلى الحد الأدنى؛ إضافة إلى تحقيق مطاوعة المريض، وهو ما يمكن إنجازه من خلال إيجاد الشكل الصيدلاني الأمثل لإيتاء الدواء وخاصة أن عملية تطوير بنى دوائية جديدة قد باتت عملية مستهلكة للجهد والزمن بشكل كبير.

لقد بدأت فكرة تطوير نظم إيتاء الدواء منذ خمسينات القرن الفائت، ومع تطوّر الصناعة الصيدلانية ظهر مفهوم ضمان الجودة Quality Assurance والذي يتمثل بمجموع الفعاليات والإجراءات التي يمكن التأكد من خلالها من أن الجودة محققة ضمن المستحضر الصيدلاني المُصنَّع؛ ومن أجل تحقيق ضمان الجودة لابد من جملة ممارسات تصنيع جيد GMP كحجر أساسي في بناء جودة المستحضر.

تشكل مراقبة الجودة quality control جزءاً أساسياً من GMP وتتمثل بمجموع الاختبارات التي يتم تطبيقها على المنتج في جميع مراحل تصنيعه للتأكد من مدى تطابق مواصفاته مع المواصفات الدستورية.

ضمن هذا السياق، تم في هذا البحث محاولة تصنيع نظام إيتاء حديث وهو الحبيبات وتم استخدام ثلاثة نماذج دوائية من مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs التي تعتبر من الأدوية شائعة الاستخدام جداً والتي تترافق مع العديد من الآثار الجانبية المعوية الناتجة عن تخريشها للمخاطية الهضمية، ونظراً لأهمية وضرورة مراقبة جودة نظام الإيتاء المُحضّر، تم تطبيق مجموعة من الاختبارات التي تم بناء على نتائجها اصطفاء الصيغ المثلى. وقد كان اختبار معدل الانحلال من الضوابط الأساسية أثناء عملية تقييم خواص الحبيبات المحضّرة وذلك لأنّ الشكل المُطوّر هو شكل معدّل التحرر من ناحية ولصلة هذا الاختبار الوثيقة باختبار التوافر الحيوي ضمن العضوية الحية من ناحية أخرى.

مبررات البحث وأهدافه:

تعتبر أدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من الأدوية واسعة الاستخدام جداً، وتستخدم في تدبير الألم وبعض الحالات الالتهابية؛ كما تستخدم في علاج بعض الأمراض المزمنة كالروماتيزم، إلا أن استخدامها يترافق مع آثار جانبية هضمية ناجمة عن تأثيراتها المخرشة، إضافة إلى تعدد الجرعة اليومية لبعضها، مما يستدعي تطوير نظام إيتاء لها بحيث يتم التخفيف من تأثيراتها الجانبية وتحسين مطاوعة المريض للعلاج.

تبدو حبيبات الهيدروجيل المُحصَّرة باستخدام ألجينات الكالسيوم نظام إيتاء مناسب وهكذا أدوية، ولاسيما أنها شكل جرعي متعدد الوحدات مما يؤمن توزيع الدواء على مساحة واسعة من المخاطية الهضمية وبالتالي يتم تخفيف تأثيراته المخرشة من ناحية؛ إضافة إلى تمتع هذه الحبيبات بخاصية الحساسية تجاه درجة الحموضة - حيث تبقى منكمشة في الوسط الحمضي وتنتج في الوسط القلوي - مما يؤمن حماية إضافية للمخاطية المعدية؛ لكن مشكلة هذه الحبيبات انخفاض فعاليتها في حبس الدواء من ناحية إضافة إلى سرعة تحريرها للدواء، مما يستدعي تحسين خواص هذه الحبيبات حيث تم اختيار المزج مع ألومين البيض بهدف تحقيق ذلك؛ لتكون أهداف البحث كالاتي:

١. تحضير نظام إيتاء حديث متعدد الوحدات multi-units delivery system آجل

التحرر delayed release مناسب لإيتاء أدوية NSAIDs بحيث تتم حماية مخاطية

الجهاز الهضمي العلوي والسفلي من التأثيرات المُخرِشة لهذه الأدوية.

٢. تحسين التوافر الحيوي للنماذج الدوائية من خلال تطوير صيغة تضمن إطالة زمن التحرر

بهدف تحقيق مستويات بلاسمية ثابتة من الدواء لوقت أطول وبالنتيجة تقليل عدد جرعه

اليومية وتحسين مطاوعة المريض.

٣. مراقبة جودة الشكل الصيدلاني المُحصَّر.

القسم النظري

١. نظام إيتاء الدواء Drug Delivery System:

يمكن تعريف نظام إيتاء الدواء بأنه أي صيغة صيدلانية أو تقنية أو وسيلة يتم من خلالها تقديم الدواء للجسم بحيث يحقق الغرض المطلوب منه بشكل آمن وفعال⁽¹⁾.

ويمكن أن نصنّف نظم إيتاء الدواء إلى نظم تقليدية ونظم حديثة.

١. النظم التقليدية Traditional Drug Delivery Systems:

هي أشكال بسيطة من الصيغ الصيدلانية والتي تحرر معظم أو كامل محتواها من الدواء فور دخولها إلى العضوية الحية⁽²⁾، ويمكن القول إنّ انخفاض تكاليف إنتاجها هي أهم مزاياها⁽³⁾؛ أما بالنسبة لمساوئها فهي متعددة ومن أهمها:

- التوزيع غير النوعي للدواء non-specific bio-distribution في أنسجة الجسم المختلفة (السليمة والمتأذية) مما قد يؤدي إلى ظهور آثار جانبية⁽¹⁾ (4) (5)، وتكون هذه الآثار أكثر شدة وخطورة كلما كان الدواء أكثر سمية، كما في حالة الأدوية الكيميائية المستخدمة في علاج السرطان والتي تؤثر بشكلها التقليدي في الخلايا السليمة والسرطانية معاً⁽⁶⁾.

- انخفاض مطاوعة المريض للعلاج بسبب تعدد الجرعة اليومية الذي يعد أمراً قابلاً للتحمل عندما تكون فترة المعالجة قصيرة الأمد، أما في حالة الأمراض المزمنة التي قد تستمر شهور أو حتى أعوام فإن تقبل المريض للعلاج يقل في هذه الحالة، إضافة إلى ازدياد احتمال نسيان الجرعة⁽⁷⁾.

- الطرق التقليدية غير مناسبة لإيتاء معظم الأدوية المكتشفة حديثاً، والتي أغلبها مركبات حيوية: بروتينات، عديدات ببتيد، وحموض نووية⁽⁸⁾، حيث تحتاج هذه المركبات حوامل مناسبة للحفاظ على فعاليتها وحمايتها من التدرّك⁽⁹⁾.

- ضعف الارتباط (جرعة-فعالية) efficacy-dose relationship: قد يحدث أحياناً نقص في كمية الدواء الذي يصل إلى موقع التأثير (نتيجة تخربه بالظروف الفيزيولوجية أو استقلابه بالعبور الأول أو نتيجة التوزيع غير النوعي للدواء في النسيج المختلفة) مما يستدعي زيادة الجرعة لضمان وصول الكمية العلاجية منه إلى موقع التأثير⁽¹⁰⁾.

- عدم انتظام التراكيز البلاسمية للدواء: حيث يلاحظ في الأشكال التقليدية حدوث تحرر مباشر للدواء بعد إيتائه مما قد يتسبب بالوصول إلى تراكيز سمية من الدواء (قمم بلاسمية) فتظهر الآثار الجانبية، يتبعه حدوث انخفاض حاد في تركيز الدواء (وديان بلاسمية) مما يؤدي إلى الوصول إلى

مستوى تحت علاجي من الدواء بعد فترة قصيرة من إيتائه (10) (11) (12) ، في حين يستمر التركيز الدوائي الأمثل لفترة قصيرة من الزمن فقط (10).

- ومن أهم وسائل التغلب على هذه المساوئ التي تترافق مع النظم التقليدية:

• تطوير أدوية جديدة (13).

• تحسين الأدوية المتوافرة: والذي يمكن إنجازه من خلال:

✓ تحسين نظم إيتائها بحيث يتم تعديل تحررها أو توجيهها إلى موقع التأثير المقصود (الاستهداف العلاجي) (13).

✓ التعديل الكيميائي: إضافة مجموعات وظيفية إليها بحيث يتم تعديل حركيتها الدوائية لنحصل بذلك على طلائع الأدوية pro-drugs (14).

٢. النظم الحديثة Novel Drug Delivery Systems:

هي عبارة عن صيغ صيدلانية أو جهازية طبية يتم من خلالها إيتاء الدواء وإيصاله إلى موقع محدد في الجسم وبمعدل محدد، وتكون أكثر تعقيداً من الصيغ التقليدية ويستلزم تحضيرها عادةً تقنيات مختلفة، تشمل هذه النظم الجمل مُعدّلة التحرر modified release systems، نظم الإيتاء الحساسة حيويًا bio-responsive drug delivery كما أنها تشمل أيضاً تقنيات الاستهداف العلاجي targeting (15).

ومن أهم مزايا هذه النظم:

• تخفيض كمية الجرعة المستخدمة: من خلال توجيه الدواء لمكان تأثيره وحمايته من التدرّك، مما يمكن من رفع العلاقة ما بين الجرعة وتأثيرها (12).

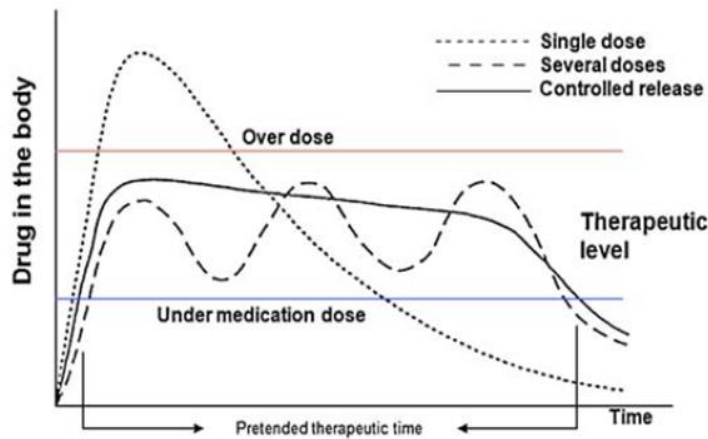
• تمكين إعادة استخدام بعض الأدوية صعبة الاستخدام: إذ أنه يمكن في أثناء تطوير الدواء أن يتم اكتشاف أدوية لكنها تكون في النهاية غير قابلة للتسويق بسبب قلة انحلالها، انخفاض توافرها الحيوي، أو ارتفاع سميتها؛ ولكن حالياً وبعد ظهور التقنيات الحديثة بات من الممكن إعادة استخدامها وطرحها في الأسواق (9) (16).

• وسيلة لإطالة مدة براءة الاختراع: فعند تطوير دواء جديد تحصل الجهة المُطوّرة على حق بالإنتاج الحصري له لمدة معينة وهو ما يدعى ببراءة الاختراع، فإذا قامت الجهة قبيل انتهاء هذه

المدة بابتكار شكل صيدلاني جديد لهذا الدواء المُطوّر يمكنها أن تطيل مدة براءة الاختراع مما يحقق لها أرباحاً إضافية⁽¹⁶⁾.

• تحسين نظام تجريع الدواء: حيث أن الأشكال الصيدلانية الحديثة مديدة التحرر تستلزم جرعتين على الأكثر يومياً، الأمر الأكثر الأهمية في حالة الأمراض المزمنة وبالتالي تحسين مطاوعة المريض للعلاج⁽⁸⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾.

• الحفاظ على تراكيز بلاسمية ثابتة من الدواء ومنع حدوث تموجات في الخط البياني (تركيز بلاسمي للدواء/ زمن): وذلك من خلال الأشكال الحديثة مضبوطة التحرر⁽¹⁹⁾. كما هو موضح بالشكل ١.



الشكل ١: منحنيات التراكيز البلاسمية لدواء بعد إيتائه بشكل تقليدي وبشكل مضبوط التحرر⁽¹⁸⁾.

لكن لهذه النظم الحديثة بعض المساوئ والتي تتمثل في:

- ارتفاع تكلفة المنتج⁽¹⁸⁾.
- ضعف التوافق والتطابق في النتائج ما بين الدراسات في الزجاج *in vitro* والدراسات في العضوية الحية *in vivo*⁽²⁰⁾.
- نقص التقنيات الإنتاجية والتسويقية⁽⁸⁾.

- إن منهج تحسين وتطوير إيتاء الدواء يعتمد على تعديل الخواص الحركية pharmacokinetics لهذا الدواء من دون أن يتم تعديل التأثير العلاجي pharmacodynamics بحد ذاته⁽¹⁴⁾. وهو ما يمكن إنجازه من خلال ضبط الصيغة الصيدلانية الحاملة للدواء؛ بمعنى آخر، يمكن وصف الأمر كما قال Gregory Gregoriadis عام ١٩٨٤: "دواء قديم بملابس جديدة" *"old drug in new clothing"*⁽²¹⁾. ويمكن تطبيق ذلك من خلال

إحدى الآليات الآتية: تحسين انحلالية الدواء، تحسين نفوذيتها، تعديل تحرره، الاستهداف العلاجي ودمج الدواء ضمن جهاز drug-device combination (14).

وبما أن تعديل تحرر الدواء هو من المفاهيم الأساسية في تحسين إيتاء الدواء فلا بد من التعرّيج على بعض المفاهيم في هذا المنحى.

II. تحرر الدواء Drug Release:

إن عملية تحرر الدواء هي العملية التي تصف مغادرة الجزيء الدوائي لمكانه الأصلي من الشكل الصيدلاني إلى سطحه ومن ثم إلى الوسط الخارجي المحيط (22). ويمكن تمييز نوعين من التحرر:

١. **التحرر المباشر الفوري Immediate Release:** وهو يمثل آلية التحرر الحاصلة في النظم الصيدلانية التقليدية، حيث يحدث تحرر الدواء بمجرد ملاسة الشكل الصيدلاني للوسط الفيزيولوجي.

٢. **التحرر المعدّل Modified Release:** الذي يحدث فيه تحرر الدواء بشكل مختلف وبمعدل مختلف عن الحالة الطبيعية بحيث يتم تعديل زمان أو مكان التحرر أو كليهما معاً (23). ومن أشكال التحرر المعدّل:

٢. ١. **التحرر الآجل Delayed Release:** عندما يحدث تحرر الدواء بعد زمن محدد من زمن الإيتاء (23) (24)، كالشكل الصيدلاني الملبس معوياً، وهو شكل مناسب للأدوية التي تتخرب في المعدة أو تلك الأدوية التي تؤذي المعدة (24). يعتبر التحرر المعوي والكولوني عموماً من أهم أشكال التحرر الآجل (25).

٢. ٢. **التحرر المديد Extended Release:** عندما يحدث تحرر الدواء خلال فترة مطوّلة من الزمن (23). كأن يتحرر الدواء على مدى ١٢ ساعة مثلاً بدلاً من تحرره من شكله خلال ربع ساعة فقط، وقد طُوّر هذا الشكل من أجل الحصول على مستويات بلاسمية ثابتة من الدواء (26)، وهو يمكن من تقليل تكرار الجرعة، الأمر الذي يحسّن من مطاوعة المريض للعلاج (26) (27).

٢. ٣. **التحرر المضبوط Controlled Release:** هو تحرر الدواء بمعدل محدد وعلى فترة زمنية محددة (17) (28) وذلك من أجل تحقيق مستويات بلاسمية معينة من الدواء (17). أي تكون حركية الدواء متوقعة ومتتابة reproducible (25).

٢. ٤. **التحرر النبضي Pulsatile Release:** يتحرر الدواء دفعة واحدة بعد زمن معين محدد مسبقاً والذي لا يتم خلاله حدوث أي تحرر (29) (30) (31)، وهذا الشكل يناسب:

• الأمراض التي يكون لأعراضها ذروة خلال اليوم ⁽²⁹⁾، كالذبحة، ارتفاع الضغط، الربو القصبي والروماتيزم حيث أن أعراض جميع هذه الأمراض متعلقة بتواتر النهار والليل؛ فمثلاً تميل النوبات القلبية المرافقة للذبحة للحدوث في منتصف الليل ⁽³²⁾.

• إيتاء المواد الحيوية التي يتم إفرازها في الجسم الطبيعي وفق تواتر نبضي circadian rhythm مثل الهرمونات ⁽³⁰⁾ كهرمون النمو، هرمون الإنسولين، والهرمون المحفّز للأقنات GNRH والتي من المعروف أنها تفرز في الجسم الطبيعي على شكل نبضات ⁽²⁸⁾.

- يمكن تصنيف الصيغ الصيدلانية الجرعية معدلة التحرر إلى صنفين:

• وحيدة الوحدة single-unit dosage forms: تكون الجرعة الواحدة على شكل قطعة واحدة متماسكة كمضغوظة مثلاً.

• متعددة الوحدات multiple-units dosage forms: أو تدعى أيضاً متعددة الجسيمات multi-particulate dosage forms حيث يكون الشكل الجرعي مكوناً من عدد كبير من الجسيمات الصغيرة المنفردة (كالحبيبات beads مثلاً) والتي تُجمع بعضها مع بعض ضمن وحدة جرعية مفردة كأن تعبأ ضمن محفظة مثلاً لتسهيل إيتائها ⁽⁷⁾.

- يمكن القول إنّ التطور الذي شهده علم البوليميرات هو الذي مكّن من تطوير نظم إيتاء الدواء ⁽³⁾. حيث أن البوليميرات هي من أكثر المواد التي استخدمت في تحضير نظم إيتاء حديثة وخاصة في تحضير تلك النظم ذات التحرر المعدّل.

III. البوليميرات polymers:

١. تعريف البوليمير:

كلمة بوليمير هي كلمة إغريقية الأصل مؤلفة من جزأين؛ poly التي تعني متعدد، و mer التي تعني جزءاً؛ لتصبح الكلمة كاملةً بمعنى "أجزاء متعددة"، يعرف البوليمير عموماً بأنه جزيئة ضخمة مؤلفة من عدد كبير من ثملالات صغيرة متكررة (monomers) مرتبطة بعضها مع بعض برباط مشترك مشكلةً سلاسل طويلة ⁽³³⁾. تتميز البوليميرات بارتفاع أوزانها الجزيئية ⁽³⁴⁾ والتي تتراوح ما بين ١٠-١٠٠٠ كغ/مول ⁽³⁵⁾.

٢. تصنيف البوليميرات:

تصنف البوليميرات تبعاً لمصدرها إلى طبيعية وصناعية ونصف صناعية ⁽³⁶⁾:

- بوليميرات طبيعية: مثل البروتينات وعديدات السكر (37).
- بوليميرات صناعية: مثل بولي لاكتيدات polylactides، بولوكزاميرات poloxamers، حمض الأكرليك acrylic acid (38).
- بوليميرات نصف صناعية: كمشتقات السيلولوز (38).

٢. ١. البوليميرات الطبيعية Natural Polymers:

استخدمت البوليميرات الطبيعية طبيًا منذ آلاف السنين (39)، ومن أكثرها أهمية في التطبيقات الحيوية عديدات السكر والبروتينات، وذلك لتشابه بنيتها الكيميائية مع القالب خارج الخليوي extracellular matrix لجسم الإنسان (40) (41)، إضافة إلى قدرتها على تشكيل نظم ذكية smart systems (مستجيبة للتحفيز stimuli-responsive) (40).

✓ مزايا البوليميرات الطبيعية:

- ❖ منخفضة التكلفة ومتوفرة بسهولة (42)، وذات مصادر متجددة (37).
- ❖ متوافقة حيويًا biocompatible وغير سامة (43) (44).
- ❖ احتواؤها على مواقع تفاعلية تمكّن من ربطها تصاليبًا cross-linking، ربطها بربطة ligand (33) وتعديلها كيميائيًا (34) (43).
- ❖ متدرّكة حيويًا biodegradable ونواتج تدرّكها غير سامة وسهلة التصفية كلياً من الجسم، ولا داعي لعمل جراحي لإزالتها من الجسم بعد انتهاء مهمتها (34) (44).
- ✓ مساوئ البوليميرات الطبيعية:
- ❖ يتم إنتاجها في مصدرها الطبيعي بكميات قليلة وعلى شكل مزائج، مما يستلزم عمليات عزل وتنقية لها (34) (45).
- ❖ تختلف بنيتها الكيميائية وكذلك المواد المرافقة لها تبعاً لموقع زراعة النبات، وفصل حصاده (34) والمناخ وصنف النبات (46)، مما يسبب فروقاً واختلافاً ما بين الطبخات batch to batch variations (45) (46).
- ❖ انخفاض لزوجتها مع الزمن عند تخزينها وإمكانية تلوثها بالميكروبات (46).

❖ منخفضة المقاومة الميكانيكية mechanical strength إذا ما قورنت مع البوليميرات الصناعية (41).

٢. ٢. البوليميرات الصناعية Synthetic Polymers :

ازدهرت الصناعة الكيميائية بشكل كبير جداً في منتصف القرن التاسع عشر وظهرت حينها البوليميرات الصناعية؛ إلا أن استخدامها طبياً حديث ويعود إلى عام ١٩٦٠ (39) (47).

يشيع استخدام البوليميرات الصناعية في صناعة الأجهزة والزرعات الطبية على نحو واسع وذلك لسهولة تشكيلها بأشكال مختلفة (37).

✓ مزايا البوليميرات الصناعية:

❖ إمكانية ضبط تركيبها الكيميائي أثناء صنعها مما يمكن من ضبط خواصها الفيزيائية والكيميائية والميكانيكية بحيث يتم الحصول على الخواص المبتغاة منها (18) (44).

❖ البوليميرات الصناعية أقل حساسية تجاه الحرارة thermoplastic على عكس الطبيعية لذا يمكن تصنيعها بتقنيات عديدة جداً (48).

❖ تتمتع بخواص ميكانيكية أفضل من الطبيعية (36).

✓ مساوئ البوليميرات الصناعية:

❖ يتم إنتاجها من مصادر بترولية غير متجددة (37).

❖ غالبية البوليميرات الصناعية الأولى غير متدركة حيوياً مما يستلزم إضافة مكونات لها لتحسين تدركها الحيوي (37)، وإلا فإنه لابد من إجراء عمل جراحي لإزالتها بعد انتهاء مهمتها في تحرير الدواء (45).

❖ انخفاض التوافق الحيوي لغالبيتها حيث قد تسبب تفاعلات التهابية ومناعية (45).

٣. بعض المفاهيم الخاصة بالتطبيق الحيوي للبوليميرات:

٣. ١. التوافق الحيوي Biocompatibility :

يقصد بالتوافق الحيوي عدم وجود رد فعل غير مرغوب أو استجابة مناعية من قبل النسيج تجاه المادة المدروسة (49)، أي أن المادة آمنة و تمتلك وظائف حيوية bio-functionality تمكّنها من

التداخل والامتزاج مع خلايا النسيج الذي ستطبق فيه لاحقاً⁽⁵⁰⁾؛ وليس لها أي تأثيرات سامة أو ضارة في النظام الحيوي biological system⁽⁴⁰⁾.

إن فكرة التوافق الحيوي هي أكثر ارتباطاً بمجال هندسة النسيج tissue engineering¹، حيث أن عملية إنشاء نسيج جديد تتطلب تداخله التدريجي مع نسيج الجسم أثناء حدوث عمليتي الالتئام وإعادة التجديد الخلوي⁽⁵¹⁾. لذلك يشترط في أي مادة تستخدم في هذا المجال أن تكون متوافقة حيوياً⁽⁵²⁾.

إن آلية تأثير نوع الشحنة التي يحملها البوليمير ومدى كثافتها في الاستجابة الخلوية في العضوية الحية غير مفهومة حتى الآن، ولكن تبين من خلال الدراسات أن البوليميرات الأنيونية anionic لا تسبب أية استجابة التهابية (أي أنها متوافقة حيوياً) على عكس الكاتيونية cationic⁽⁵³⁾ والتي تمتلك سمية خلوية تمكّنها من تفعيل التخرّ الخلوي كما أنها عند تماسها مع الدم يمكنها أن تفعل شلال التخرّ⁽³³⁾.

٣. ٢. التدرّك الحيوي Biodegradation:

قد يتبادر إلى الذهن أنّ التدرّك الحيوي شرط لنجاح استخدام البوليمير، لكن الأمر على عكس ذلك؛ حيث أن هذا يتوقف على الدور الذي سيؤدي به الحامل البوليميري⁽⁴⁵⁾، فمثلاً في مجال إيتاء الدواء؛ قد يلزم تحرير الدواء على مدى ٢٤ ساعة (Procardia XL) وقد يكون على مدى شهر (Luperon Depot) أو ربما على مدى ٥ سنوات (Norplant)⁽⁴⁵⁾، وعلى العكس تماماً، في حالة الأجهزة العلاجية؛ قد تلزم مادة ثابتة طويلة حياة المريض (غير متدرّكة) مثلاً عند استخدامها في الأجهزة الطبية المزروعة (قرص شوكة عنقي cervical (spinal) disc replacement، حشوات النسيج tissue filling، بديل مفصل joint replacement) والتي ينبغي أن تحافظ على ثباتيتها وشكلها طيلة حياة المريض؛ ومن أمثلة البوليميرات غير المتدرّكة بولي يوريثان Polyurethane والسيليكون Silicone وبولي إيثيلين Polyethylene⁽⁵⁴⁾.

يشمل التدرّك الحيوي مفهومين متوازيين وهما: التدرّك والتآكل والفرق بينهما كما يلي:

- التدرّك degradation: تتجزأ فيه السلسلة البوليميرية إلى شذافات منخفضة الوزن الجزيئي.
- أما التآكل erosion: فهو حدث فيزيائي مثلاً انحلال هذه الشذافات الصغيرة منخفضة الوزن الجزيئي في الوسط الفيزيولوجي وانتشارها إليه⁽⁵⁵⁾.

^١ هندسة النسيج هي عبارة عن طريقة علاجية لإصلاح النسيج المتأذية والتالفة، تعتمد على إيتاء خلايا -جذعية أو بالغّة- إلى الموقع المتأذي المراد إصلاحه، بهدف تعزيز عملية التجديد الخلوي (95).

يوجد أربع آليات لتدرك البوليميرات عموماً في العضوية الحية:

- ❖ التدرك بالحلمهة (التفاعل مع ماء النسج).
- ❖ التدرك بالأكسدة (بسبب المؤكسدات المنتجة من قبل النسج).
- ❖ التدرك الإنزيمي.
- ❖ التدرك الفيزيائي (الإرهاق الميكانيكي والانتباج بالماء) (54).

عندما يكون التدرك الحيوي مطلوباً من البوليمير فإنه لابد من الانتباه لنواتج هذا التدرك حيث ينبغي أن تكون غير سامة وقابلة للطرح بشكل كامل خارج الجسم عبر العمليات الاستقلابية الطبيعية وبالحد الأدنى من الآثار الجانبية (56).

- تتميز البوليميرات الطبيعية بصفة الأمان الحيوي إضافة إلى استخدامها الشائع في الصناعة الصيدلانية منذ القدم (57)، لذلك تم اختيارها في هذا البحث لتطوير نظام إيتاء دواء حديث مُعدّل التحرر عديد الوحدات وهو حبيبات الهيدروجيل beads، وسيتناول القسم الآتي مفهوم الهيدروجيل ومبدأ تحضيره.

IV. الهيدروجيل Hydrogel:

١. تعريفه:

هو شبكة ثلاثية الأبعاد مُكوّنة من بوليمير محب للماء مُصّالِب إما بروابط مشتركة أو عبر تداخلات فيزيائية ما بين جزيئية وداخل جزيئية، يتميز بقدرته على امتصاص كميات كبيرة من الماء أو الوسط الفيزيولوجي مما يسبب انتباجه ليصبح بقوام طري ومطاطي (58)، وهو ما يميزه عن الجيل gel المكون من بوليمير محب للماء مبعثر بكميات قليلة ضمن حجم كبير من سائل ما من دون مصالبتة (58)؛ يمكن تحويل الهيدروجيل بتجفيفه وإزالة محتواه المائي إلى aerogel أو xerogel (59)، حيث الفرق بينهما أن Aerogel يتشكل عند إزالة السائل من الهيدروجيل الرطب بتقنيات خاصة بحيث يتم الحفاظ على حجم القالب ومنع حدوث انضغاط في بنيته الشبكية (60) وتكون المادة الناتجة عالية المسامية ومنخفضة الكثافة، أما لتحضير xerogel فيكفي أن يتم التجفيف بشكل بطيء نسبياً لذا يتناقص حجم القالب وتضيق المسامات (١-١٠ نم) (61).

٢. تحضير الهيدروجيل:

يعتمد تحضير الهيدروجيل على تحويل محلول سائل (للبوليمير) إلى مادة صلبة من خلال المصالبة الكيميائية (روابط مشتركة) أو الفيزيائية (روابط غير مشتركة) (62).

٢. ١. المصالبة الكيميائية Chemical Crosslinking:

تعتمد عادة على استخدام عامل مُصالب ثنائي الوظيفة قادر على التفاعل مع البوليمير الذي يحوي مجموعات وظيفية ملائمة، وتكون الروابط المتشكلة في هذا النوع من المصالبة روابط مشتركة (58).

من أكثر العوامل المستخدمة للمصالبة الكيميائية غلوتر ألدهيد الذي يتمتع بقدرته على التفاعل مع المجموعات الوظيفية لغالبية البروتينات والسكريات لكن سميته تحد من استخدامه، إضافة إلى رائحته اللاذعة وانخفاض ضغط بخاره مما يُصعب التعامل معه مخبرياً (63).

٢. ٢. المصالبة الفيزيائية Physical Crosslinking: تكون الروابط المتشكلة روابط غير مشتركة مثل الأيونية والهيدروجينية والتداخلات الكارهة للماء (64).

• المصالبة الأيونية: تعتبر الأشيع من بين أنواع المصالبة، وهي تقوم على أساس قدرة متعدّدات الشحن الكهربائية على الارتباط بشكل متصالب عند وجود مادة معاكسة لها بالشحنة مشكلة هلاماً (65).

وبالتالي يمكن أن يتم التصالب باستخدام عوامل مُصالبة صغيرة الحجم كأيونات معاكسة بشحنتها لشحنة البوليمير مثل مصالبة الألجينات بالكالسيوم، البكتين بالزنك، الكيتوزان بتري بولي فوسفات (66)، أو يمكن استخدام بوليمير آخر ذو شحنة معاكسة لشحنة البوليمير الأول وتدعى هذه الطريقة عندئذٍ بطريقة complex coacervation حيث بمجرد تنقيط محلول بوليمير فوق محلول بوليمير آخر يعاكسه بالشحنة يحدث انفصال بالأطوار وتتشكل جسيمات دقيقة، وأكثر مثال شائع لهذا هو تحضير حبيبات ألجينات الصوديوم (ذات الشحنة السالبة) مع كيتوزان (ذي الشحنة الموجبة) (67).

• المصالبة بروابط هيدروجينية: تعتمد على خفض درجة الباهاء تدريجياً للمحلول المائي للبوليمير الذي يحمل مجموعات كربوكسيلية على هيكله، مما يسبب برتنة هذه المجموعات وتتشكل روابط هيدروجينية ويتم الحصول بالنتيجة على هلام مرّن مطاطي القوام (61).

- يمكن أن يصاغ الهيدروجيل بأي حجم وشكل، وقد تتراوح أبعاده من النانومتر وحتى السنتيمتر، ويعتمد اختيار حجمه وشكله على طبيعة طريق الإيتاء المختار، فمثلاً في حال الزراعات أو الصيغ

اللاصقة جليدياً يتم استخدام هيدروجيل ماكروي (ملم - سم) في حين تستلزم الأغراض الحقنية هيدروجيل بأبعاد نانومترية مثلاً⁽⁶⁸⁾. وفي هذا البحث سيتم تطوير صيغة فموية ملليمترية الأبعاد كروية الشكل وهي الحبيبات كونها من أهم الأشكال التي يصاغ بها الهيدروجيل ولتمتعها بمجموعة من المزايا التي ستذكر لاحقاً.

٧. الحبيبات Beads:

١. تعريف الحبيبات:

حوامل دوائية صلبة سهلة الانسيابية⁽⁶⁶⁾، كروية الشكل، تكون فيها المادة المثبتة موزعة ضمن القالب البوليميري في كافة أنحاء الحبيبة⁽⁶⁹⁾.

يمكن الاستفادة من الحبيبات في تحميل شتى الأنماط من (أدوية، خلايا، بروتينات، إنزيمات، مواد طيارة، مواد غذائية، حفازات..) واستغلال ذلك في تطبيقات عديدة سواءً ضبط تحرر الدواء، هندسة النسيج tissue engineering، ادمصاص الملوثات، تثبيت مكونات غذائية، وتخزين الطاقة⁽⁶⁹⁾.

وقد تم اختيار هذا الشكل الجرعي لتمتعته بالمزايا الآتية:

٢. مزايا الحبيبات:

- تخفيف التأثير المُخرِش لبعض الأدوية: إن صغر حجم الحبيبات يمكّنها من الانتشار والتوزع على مساحة واسعة من المخاطية المعدية المعوية، وبما أن كل حبيبة تحوي الدواء بداخلها فهذا يعني تقسيم جرعة الدواء على مساحة واسعة أيضاً مما يخفف من تركيزه وبالتالي من تأثيره الضار والمُخرِش للمخاطية⁽⁷⁾.

- تحسين انحلالية الدواء من خلال توزع الدواء على وحدات عديدة صغيرة⁽⁶⁶⁾.

- تحسين امتصاص الدواء من خلال الانتشار والتوزع على مساحة واسعة.

- سهولة تلبسها بتلبس منتظم وذلك بفضل شكلها الكروي⁽⁷⁰⁾.

- أكثر أماناً عند استخدامها كنظم إيتاء مُعدّلة التحرر مقارنة مع الأشكال الجرعية وحيدة الوحدة single-unit، حيث في حال حدوث تخرب لأي سبب كان في طبقة التلبس للمضغوطات مديدة التحرر فإن الدواء سيتحرر دفعة واحدة منها وستظهر آثار جانبية سمية، أما في حالة الحبيبات فالدواء يكون هنا موزعاً على جميع الحبيبات والخلل في أية حبيبة سينعكس على تحريرها للدواء

بشكل منفرد دون باقي الحبيبات الأخرى؛ مما يعني تحرر جزء من الجرعة فقط وليس بكاملها وهذا يجعلها أكثر أماناً⁽⁷¹⁾.

• تعتبر صيغاً عالية الثباتية⁽⁷²⁾.

• توفر تقنياً لطعم الدواء⁽⁷²⁾.

• إمكانية جمع مواد متنافرة ضمن حبيبات مختلفة ضمن وحدة جرعية واحدة.

• إمكانية جمع حبيبات ذات معدلات تحرر مختلفة ضمن وحدة جرعية واحدة.

• تعتمد غالبية تقنيات الكبسلة الشائعة على استخدام مذيبات عضوية مما يزيد من احتمال السمية المزمنة عند التجريع على المدى الطويل للأدوية المحضرة بتلك التقنيات حتى لو كان المتبقي آثار زهيدة فقط من تلك المذيبات، في حين أن تحضير حبيبات الهيدروجيل المصنوعة من بوليميرات طبيعية لا يستلزم استخدام مذيبات عضوية⁽⁶⁵⁾.

٣. طرق تحضير الحبيبات:

يمكن تلخيص عملية تحضير حبيبات الهيدروجيل بمرحلتين أساسيتين وهما: ١. تشكيل قطرات ٢. تهليهما، حيث يتم في المرحلة الأولى تشكيل محلول مائي للبوليمير وإضافة الدواء له ومن ثم تقسيمه إلى قطيرات عديدة، وفي المرحلة الثانية تتم مصالبة القطرات البوليميرية بعامل مناسب لتشكيل الهيدروجيل⁽⁷³⁾.

ومن أهم الطرق الميكانيكية المستخدمة في تشكيل القطرات:

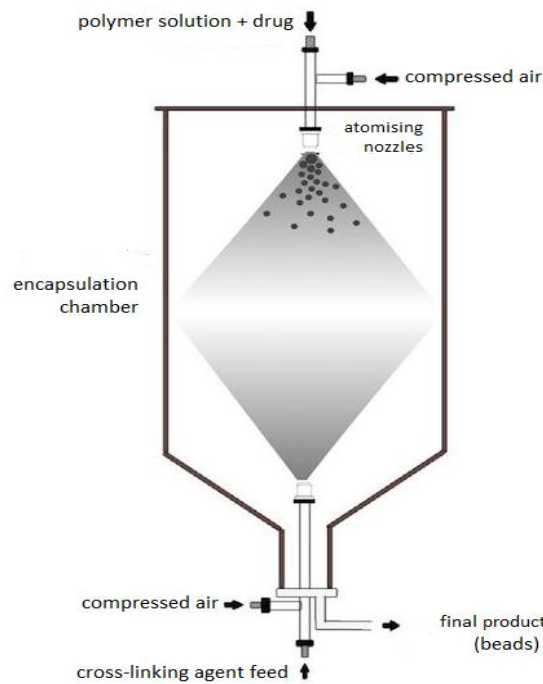
٣. ١. عملية التنقيط البسيطة Extrusion/Dripping Method:

هي أبسط الطرق في تحضير الحبيبات، يتم تحضير محلول مائي للبوليمير ويضاف إليه الدواء ثم يتم تنقيطه باستخدام محقن (سيرنج) فوق محلول مائي للعامل المصالب⁽⁶⁵⁾، تنتج بهذه الطريقة حبيبات بأبعاد (١ - ٥ ملم)، وتعتبر طريقة بسيطة وسهلة ومنخفضة التكلفة⁽⁷⁴⁾.

لكن من مساوئها: بطء معدل الإنتاج، حيث تتشكل القطرات من رأس السيرنج قطرة فقطرة، والوسيلة الوحيدة لتسريع العملية هو استخدام عدة إبر معاً⁽⁶⁹⁾، إضافة إلى ضرورة التقيد بحدود للزوجية المحلول البوليميري المستخدم وذلك لأن ارتفاع اللزوجة قد يسبب صعوبة في الضخ، وانسداد في الإبرة⁽⁷⁵⁾. لقد تم تطوير هذه الطريقة بحيث يتم استخدام تقنيات طاقية في عملية ضخ المحاليل البوليميرية مما يمكن من ضبط أبعاد الحبيبات الناتجة وضبط معدل الإنتاج⁽⁷⁴⁾.

٣. ٢. الإرداذ Atomization:

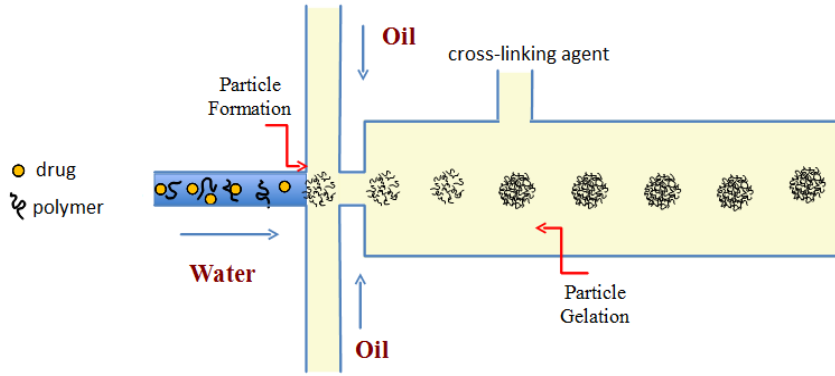
يتم تحضير محلول أو معلق للدواء والبوليمير ضمن طور مناسب ثم يتم رذ هذا المزيج باستخدام جهاز التجفيف بالإرداذ، ويتم رذ محلول العامل المصالب من الجهة المقابلة، فيلتقي رذاذ المحلولين ويحدث التصالب وتتشكل الحبيبات، يتم استخلاص الطور السائل من الحبيبات المتشكلة بفعل الهواء الساخن أو باستخدام النيتروجين، وفي النهاية يتم جمع الحبيبات الجافة (76). تتميز هذه الطريقة بإنتاجها عدداً كبيراً من الحبيبات ذات الأبعاد الصغيرة دفعة واحدة، وهي طريقة ملائمة للإنتاج التجاري لكنها تستلزم جهازاً باهظ التكلفة؛ إضافة إلى الحاجة إلى استخدام درجات حرارة مرتفعة مما قد لا يناسب بعض الأدوية (77).



الشكل ٢: مخطط توضيحي لطريقة الإرداذ في تحضير الحبيبات (75)

٣. ٣. جهاز التسييل الميكروني Microfluidic Device:

تتميز هذه الأجهزة بقنواتها الضيقة، تعتمد في مبدأ عملها على ضخ محلول بوليميري حاوي على الدواء (منحلاً أو معلقاً) ضمن قناة ميكرونية الأبعاد تحوي على طور مستمر غير ممزوج مع الطور الأول الذي تم ضخه، مما يؤدي إلى تبثر المحلول البوليميري إلى قطرات (استحلاب) (78) أو يتم ضخ تيارين من السوائل غير الممتزجة عبر قناتين منفصلتين وعند وصولهما إلى نقطة التلاقي يحدث الاستحلاب ويتبعثر أحد الطورين إلى قطيرات (79)، ثم تتم مصالبة هذه القطرات المتشكلة بالوسيلة المناسبة (فيزيائياً، كيميائياً)، ويمكن من خلال ضبط معدل تدفق السوائل وضبط زمن تفاعل المصالبة الحصول على حبيبات ذات شكل وحجم محدد (78).



الشكل ٣: مخطط توضيحي لمبدأ عمل جهاز التسييل الميكروني المستخدم في تحضير الحبيبات (73)

٣. ٤. جهاز التسييل الميكروني ثنائي القنوات تحت الضغط العالي High-Pressure Dual Channel Microfluidic Device

يتم فيه صدم محلول يحوي البوليمير والدواء مع محلول يحوي العامل المهلم بسرعة عالية باستخدام جهاز التسييل الميكروني بالضغط العالي فتتشكل قطيرات نانوية مُصَالِّبة وتكون أبعاد الحبيبات الناتجة أقل من ١٠٠ نم (73).

٣. ٥. القوالبية Templating

تدعى أيضاً soft lithography حيث تعتمد في مبدئها على استخدام قوالب بوليميرية خاصة مطاطية القوام في تحضير الحبيبات (80).

٤. آليات تحرر الدواء من الحبيبة:

تختلف آليات تحرر الدواء من الحبيبة تبعاً لطبيعة البوليمير المستخدم في تحضيرها (متدرك أو غير متدرك) وتبعاً للدواء أيضاً، وعموماً يحدث في البداية تحرر مباشر للدواء المتموضع قرب سطح الحبيبة، وبعد ذلك تتدخل عدة عمليات في آن واحد في تحرر الدواء وهي: اختراق الماء للقالب (الانتباج)، الانحلال، الانتشار، تآكل القالب؛ ليكون المعدل النهائي للتحرر هو حصة لجميع هذه العمليات معاً (76).

٤. ١. الانتشار Diffusion

هو عبارة عن حركة جزيئات المادة من منطقة مرتفعة التركيز إلى منطقة أخرى منخفضة التركيز عبر غشاء نصف نفوذ، وتعد عملية الانتشار عبر القوالب الهيدروجيلية عملية معقدة (81).

يخترق وسط الذوبان القالب البوليميري فتتحل المادة الفعالة ثم تنتشر عبر مسامات القالب، ويعتمد الانتشار على مدروج التركيز ويتأثر بقابلية القالب للتبلل ومدى مساميته وأبعاد هذه المسامات ومدى قدرة الماء على اختراقه (82).

ويكون الانتشار هو الآلية الوحيدة لتحرر الدواء قبل بدء عملية انتباج وتترك البوليمير (76).

٢. ٤. الانحلال Dissolution:

يقصد به انحلال أي مكون من مكونات الحبيبة، أي انحلال المادة الفعالة أو القالب البوليميري بحد ذاته، حيث يكون هنا هذا الانحلال هو الخطوة المحددة لتحرر الدواء وينبغي أن يتم بمعدل أبطأ من معدل الانتشار لاعتبار أن التحرر يحدث اعتماداً على الانحلال (73).

٣. ٤. التآكل Erosion:

يمكن تمييز نوعين من التآكل: التآكل الحجمي bulk erosion حيث يتآكل القالب البوليميري من كل جوانبه دفعة واحدة (بوليمير شديد الحب للماء) فيتحلل الدواء بشكل فوري وسريع، أما التآكل السطحي surface erosion الذي يحدث على سطح الحبيبة فقط (يكون هنا البوليمير أقل حباً للماء) فهنا يتحرر الدواء تبعاً لسرعة حدوث التآكل، فإذا كان الدواء متوزعاً بشكل متجانس ضمن قالب الحبيبة، فإن الكمية المتحررة في البداية ستكون هي الأكبر حيث أنه كلما تآكل القالب تصبح مساحته السطحية أقل فتقل كمية الدواء المتحررة معها (83).

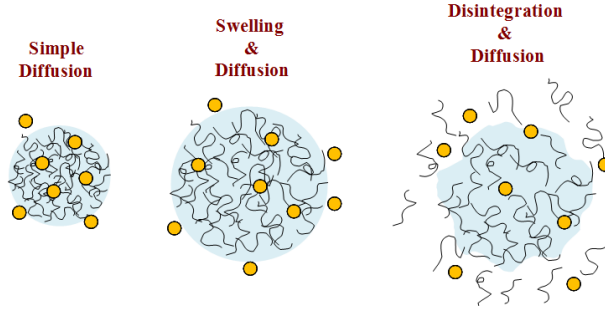
٤. ٤. التشدّف Fragmentation:

قد يحدث أحياناً تحرر الدواء عبر تشدّف الحبيبة وتفتتها إلى قطع أصغر حيث يؤثر حجم هذه القطع وشكلها في معدل التحرر (73).

٥. ٤. الانتباج Swelling:

يتميز الهيدروجيل بقدرته على تشرب كميات كبيرة من الماء أو من السوائل الفيزيولوجية (65)، وكلما كان البوليمير أكثر حباً للماء زاد امتصاصه للماء، وكلما زادت كثافة تصالب الهيدروجيل قلّ انتباجه (58).

يحدث في الانتباج زيادة للمحتوى المائي ضمن الحبيبة مع زيادة في حجمها مما يسبب ذوبان الدواء وخروجه عبر فتحات الشبكة المتوسعة إلى الوسط الخارجي (81).



الشكل ٤: آليات تحرر الدواء من الحبيبات بالانتشار والانتفاخ والتشقق (73)

٥. العوامل المؤثرة في تحرر الدواء :

٥. ١. عوامل متعلقة بالدواء :

• طبيعة الدواء :

تتحرر الأدوية المحبة للماء بشكل سريع من القوالب البوليميرية في حين أن الأدوية الكارهة للماء تتحرر بشكل بطيء جداً من القالب قبل انتفاخه وتدرجه وذلك لبطء انحلالها (76).

• الحجم الجزيئي للدواء :

عندما يكون حجم جزيء الدواء كبيراً فإنه لن يستطيع العبور عبر القالب البوليميري حتى يحدث اختراق كمية كبيرة من الماء إلى داخل القالب وتتوسع مساماته (76).

• التداخلات الجزيئية :

إن وجود ارتباط بين الدواء والبوليمير يمكنه أن يبطئ وحتى أن يمنع بالكامل انتشار الدواء، وهذه الروابط قد تكون (مشاركة، أيونية..) وقد تكون روابط ثانوية (كهربية ساكنة، كارهة للماء..) (68).

لا يتحرر الدواء عموماً حتى يضعف هذا الارتباط ويمكن تحفيز ذلك من خلال تغيير درجة الباهاء أو درجة الحرارة؛ تعتبر التداخلات الأيونية من أكثر أشكال الارتباط الحاصلة، حيث تحدث عندما يكون البوليمير والدواء متعاكسين بالشحنة ويبدأ تحرر الدواء عند تبديل درجة الحموضة بسبب تعديل شحنته أو شحنة البوليمير ليصبحا من نفس النوع (73)، أو يحدث التحرر نتيجة التبادل الشاردي بين الدواء وشاردة مقابلة من وسط الذوبان (81).

ومن الأمثلة على ذلك، في بحث Ahmed N. Allam و Mohammed M. Mehanna عام ٢٠١٥ تم تحضير حبيبات من بوليمير الجيلان gellan باستخدام عامل مصالب هو كلوريد الكالسيوم، وتم استخدام ميثفورمين هيدروكلوريد كنموذج دوائي، لوحظ من خلال الدراسة وجود

ارتباط فيزيائي بين الجيلان ذي الشحنة السالبة والميتفورمين ذي الشحنة الموجبة مما سبب بالنتيجة إطالة تحرر الدواء من الحبيبات (84).

٥. ٢. عوامل متعلقة بالبوليمير:

• الوزن الجزيئي للبوليمير:

إن ازدياد الوزن الجزيئي للبوليمير المستخدم في تحضير الحبيبات يسبب بطء معدل التحرر وذلك لأنه يبطئ عملية تدرك البوليمير كما أنه يعيق عملية الانتشار (83).

• تركيز البوليمير:

تؤدي زيادة تركيز البوليمير إلى تناقص معدل التحرر نتيجة ازدياد لزوجة القطرات وتكاثف بنيتها، وهذا ما يؤكده بحث B. Arica ومجموعته عام ٢٠٠٢ حيث تمت دراسة تأثير تركيز البوليمير في معدل تحرر ٥-فلورويوراسيل من حبيبات ألجينات صوديوم محضرة بالتهليم الأيوني باستخدام كلور الكالسيوم كعامل مصالب فوجد أن زيادة تركيز الألجينات أدت إلى تناقص معدل تحرر الدواء (85).

٥. ٣. عوامل متعلقة بالعامل المصالب:

• نوع العامل المصالب:

قد تكون أحياناً بعض العوامل المصالبة أفضل من غيرها في مصالبة بوليمير معين، فمثلاً عندما قام Sabyasachi Maiti ومجموعته عام ٢٠١٥ بتحضير حبيبات من بوليمير الكزانثان باستخدام مزيج من عاملين مصالبيين (أيون ثنائي هو الكالسيوم وأيون ثلاثي هو الألمنيوم) بنسب مختلفة (١:٣، ١:١، ٣:١) لوحظ أن زيادة نسبة تركيز الألمنيوم إلى تركيز الكالسيوم المستخدم أدى إلى إبطاء معدل التحرر، وذلك لأن الألمنيوم شكل بني أكثر متانة عند مصالبتة للكزانثان (86).

• تركيز العامل المصالب:

تؤدي زيادة تركيز العامل المصالب إلى تشكيل بنية أكثر متانة وكثافة، وهذا ما وجدته Bala Yerri و Swamy و Yeoung-Sang Yun عام ٢٠١٥ عندما قاما بتحضير حبيبات من مزيج بوليميرين (ألجينات الصوديوم وصوديوم كربوكسي ميثيل سللوز) باستخدام كلوريد الحديد كعامل مصالب، وتمت تجربة ثلاثة تراكيز من كلوريد الحديد (١، ٢، ٣%) ف لوحظ تناقص معدل التحرر بزيادة تركيز العامل المصالب وذلك بفضل زيادة متانة وكثافة الشبكة المتشكلة وإعاقة ذلك لاختراق وسط النوبان إلى داخل الحبيبة (87).

٥. ٤. عوامل متعلقة بطريقة التحضير:

• زمن المصالبة:

يختلف الزمن الكافي لتفاعل المصالبة لإعطاء شبكة بوليميرية متينة تبعاً للمواد المتفاعلة، ففي بحث Kuldeep Hemraj Ramteke عام ٢٠١٥ الذي تم فيه تحضير حبيبات من بوليمير ألجينات الصوديوم باستخدام عامل مصالب هو كلوريد الكالسيوم، تم اختبار أزمنة تصالب مختلفة (٣،٢،١ ساعة) ف لوحظ أن زيادة زمن المصالبة أدت إلى تناقص معدل التحرر وذلك لأن زيادة زمن التصالب تعني زيادة في زمن التماس بين البوليمير والمادة المصالبة له، مما يسبب استمرار التفاعل وتشكل بنية أكثر كثافة ومتانة (88).

• درجة حرارة التحضير:

بما أن المصالبة هي تفاعل كيميائي لذلك فهي ستتأثر حتماً بدرجة حرارة الوسط المجراة فيه، وما يؤكد ذلك بحث martina bajarova ومجموعتها عام ٢٠١٣ حيث قامت بتحضير حبيبات أوكسي سيللوز باستخدام كلوريد الكالسيوم كعامل مصالب، وتم اختبار تأثير درجة حرارة التحضير في معدل تحرر دكلوفيناك الصوديوم من هذه الحبيبات، ف لوحظ أن الحبيبات المحضرة في درجة حرارة أخفض (٤°س) قد حررت الدواء بشكل أسرع من تلك المحضرة في درجة حرارة الغرفة، وقد تم تفسير ذلك في البحث من خلال عزوه إلى زيادة فعالية الكبسلة عند خفض درجة الحرارة مما يعني زيادة كمية الدواء في الحبيبة وبالتالي ازدياد الفرق في التركيز بين داخل وخارج الحبيبة مما يسرع حركة الدواء متحرراً (89).

٥. ٥. عوامل متعلقة بالحبيبة الناتجة:

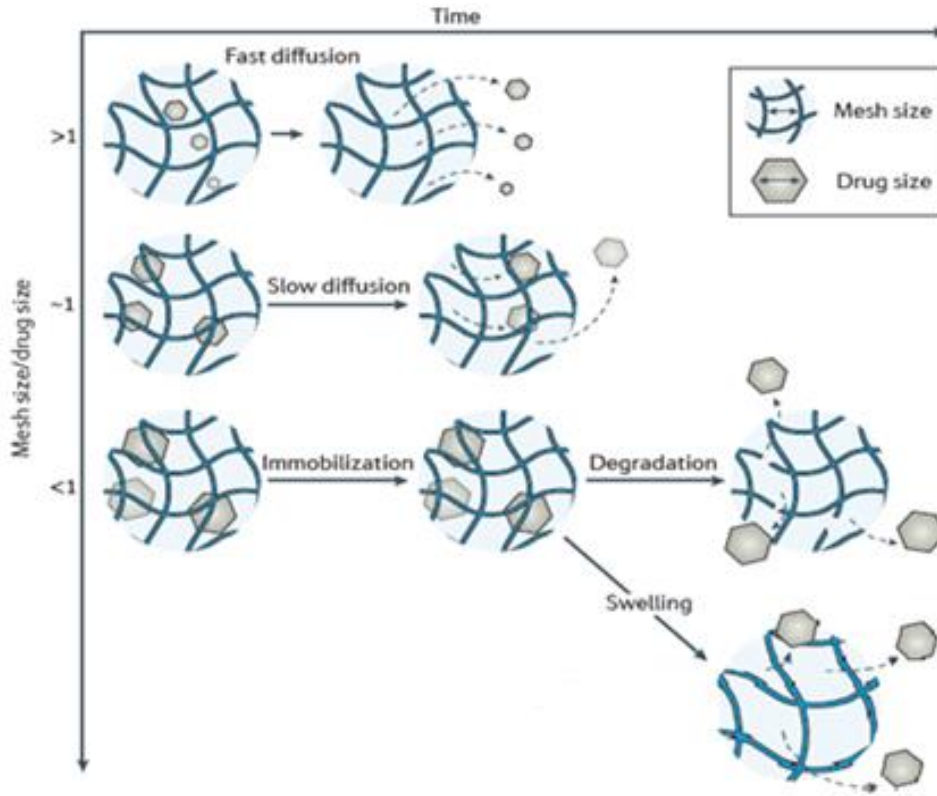
• حجم الحبيبة:

كلما كبر حجم الحبيبة أصبحت عملية تحرر الدواء أبطأ وذلك لبطء عملية انتشار الماء (68) وازدياد المسافة التي ينبغي على الدواء قطعها حتى يصل إلى الوسط الخارجي (73)، وهذا ما يؤكده بحث betul arica yegin ومجموعتها عام ٢٠٠٧، حيث تم تحضير حبيبات ألجينات الصوديوم باستخدام عامل مصالب (كلوريد الكالسيوم) بأبعاد مختلفة (١.٠٤، ١.٢٨ ملم)، ف لوحظ أن الحبيبات ذات القطر الأكبر سببت انخفاضاً طفيفاً في معدل تحرر النموذج الدوائي (سولينداك) منها (90).

• أبعاد المسام:

تبقى ضمن الشبكة البوليميرية المتصالبة بعد انتهاء التجفيف فتحت تدعى بالعيون أو بالمسامات، تتراوح أبعاد هذه المسامات بين ٥-١٠٠ نانومتر، وتتوقف أبعاد هذه المسامات على تراكيز كل من البوليمير والعامل المصالب المستخدمة (تقل أبعاد المسامات بازدياد أي منهما) وعلى التحفيز الخارجي كالحرارة ودرجة الباهاء (68).

تحدد أبعاد المسامات معدل حركة الدواء ضمن الحبيبة فمثلاً عندما تكون أبعاد الدواء أكبر من أبعاد المسام، يبقى الدواء محتبساً ضمن الحبيبة أما عندما يكون حجمه أصغر من قطر المسام فهو ينتشر بسهولة إلى الوسط الخارجي (73).



الشكل ٥: تأثير أبعاد المسام ضمن بنية الحبيبة في تحرر الدواء منها (68)

- مما تقدم ولأهمية الحبيبات ولمزاياها المتعددة وخاصة في إيتاء أدوية مخزّشة للمخاطية الهضمية كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، تم اختيار هذا الشكل الصيدلاني الحديث في هذا البحث وقد تم انتقاء ألجينات الصوديوم في تحضير هذه الحبيبات، حيث أن الحبيبات المحضرة باستخدام ألجينات الصوديوم تبقى ثابتة ومنكمشة في الوسط الحمضي (في المعدة) مما يعيق عملية تحرر الدواء، وتنتج في الوسط المعتدل والقلوي وتميل للتدرك والانحلال مما يساعد في عملية تحرير الدواء (في الأمعاء والكولون)، وبالتالي يمكن استغلال ذلك في إيتاء أدوية حساسة تجاه حموضة المعدة أو تلك الأدوية المؤذية للمعدة وهو ما يناسب NSAIDs (إيتاء أجل التحرر) ⁽⁹¹⁾.

ونتيجة عدم قدرة أي مادة بمفردها أن تفي بكل المتطلبات المرغوبة منها، يتم اللجوء إلى تعديلها فيزيائياً و/أو كيميائياً من أجل تحسين خواصها بحيث تلبي التطلعات ⁽⁹²⁾، ومن أهم طرق تحسين البوليميرات الشائعة: المزج مع بوليمير آخر، التعديل الكيميائي، تعريضها لأشعة غاما، معالجتها إنزيمياً ⁽⁹³⁾. وتعتبر عملية المزج من أسهل هذه الطرق وأقلها تكلفةً، إذ أنه يمكن تحسين خواص بوليمير ما بمجرد مزجه مع بوليمير آخر معروف الخواص ومقبول الاستخدام صيدلانياً، لينتج في النهاية مادة جديدة مُحسّنة الخواص ⁽⁹²⁾.

لذلك تم اختيار بوليمير آخر لمزجه مع ألجينات الصوديوم لتحضير الحبيبات، وبما أن الألجينات هي عديد سكريد، فقد وقع الاختيار على ألبومين البيض كبروتين، إذ أنه على الرغم من تميّز الألجينات بقدرتها على تشكيل البنى الحبيبية بوجود أي كاتيون متعدد التكافؤ، إلا أن هذه الحبيبات تعاني ضعف كفاءتها في حبس الدواء إضافة إلى سرعة تدركها في العضوية الحية ⁽⁹⁴⁾، لذلك تم استخدام طريقة المزج مع بوليمير آخر (بروتين ألبومين البيض) ودراسة مدى تأثير عملية المزج هذه في خواص الحبيبات الناتجة. وهنا تكمن أهمية البحث حيث تم اختيار شكل حديث متعدد الوحدات أجل التحرر مع محاولة تحسين خواصه من أجل تحسين إيتاء مجموعة من أدوية NSAIDs.

وبما أن إدراك الخواص الفيزيائية والكيميائية لجميع المواد الداخلة في تركيب أية صيغة صيدلانية مُطوّرة هو من أسس فهم وتوقع سلوكها في العضوية الحية ومن أهم مقومات نجاحها، لذلك فقد تناول القسم اللاحق أهم خواص البوليميرين والنماذج الدوائية المدروسة.

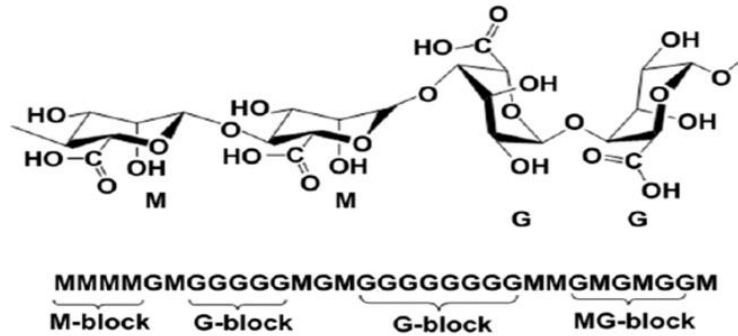
٧.١. الألبينات:

عديد سكريد شرسبي محب للماء ⁽⁵²⁾، غير متفرّع ⁽⁹⁵⁾، يستحصل عليه من طحالب البحر البنية ومن البكتيريا ⁽⁵²⁾.

تشكل الألبينات في الطحالب البنية مكوناً بنيوياً يمنح النبات المقاومة الميكانيكية والمرونة أما في جراثيم التربة فهي تشكل عديد سكريد محفظي ⁽⁹⁶⁾.

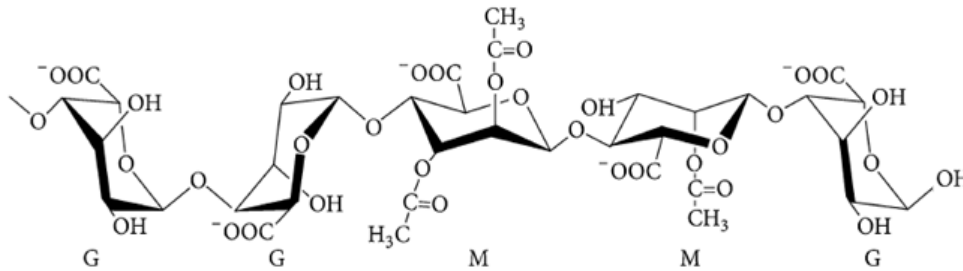
١. التركيب الكيميائي:

يتكون حمض الألبينيك من تتالي من ثمالات غلورونيك α -L-guluronic acid (G) و ثمالات مانورونيك β -D-manuronic acid (M) مرتبطة بعضها مع بعض برابط غليكوزيدي (1→4) ⁽⁵²⁾، توجد هذه الثمالات ضمن سلسلة البوليمير على شكل تتالي ثمالات G وراء بعضها (G-G-G-G) أو تتالي ثمالات M وراء بعضها (M-M-M-M-M) أو تتالي متبادل منهما ⁽⁹⁷⁾ (M-G-M-G-M).



الشكل ٦: البنية الكيميائية للألبينات الطحلبية مع توضيح لتوزيع ثمالات M و G ضمن سلسلة البوليمير ⁽⁹⁸⁾

تتوافر الألبينات من مصدرين: نباتي و جرثومي، وتختلف الألبينات الجرثومية عن النباتية بالتركيب الكيميائي حيث تبدي الجرثومية درجة عالية من الأسلة ⁽⁹⁹⁾ (شكل ٧).



الشكل ٧: البنية الكيميائية للألبينات الجرثومية ⁽⁹⁹⁾

٢. استخلاص الألبينات:

تستخلص الألبينات المتوافرة تجارياً من طحالب البحر البنية من أصناف:

Laminaria hyperborea, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum*,
(100) *and Macrocystis pyrifera*.

أما الألبينات الجرثومية فيتم إنتاجها من جنسين من الجراثيم: *Azotobacter vinelandii* و *Pseudomonas spp* (99) لكنها لا تتوافر بكميات تجارية وإنما فقط للأبحاث المخبرية (36).

لقد كان الكيميائي البريطاني Stanford أول من استخلص الألبينات على شكل ملح نقي من الطحالب وكان ذلك في عام ١٨٨١ (36) (101). وتعتمد طريقة استخلاصها من النباتات على جمع الطحالب البنية وتجفيفها، ثم سحقها، وبعدها تخضع لعمليات معالجة متعددة بهدف تنقية الألبينات من الشوائب المرافقة لها (معادن ثقيلة، اندوتوكسينات، بروتينات، سكاكر أخرى وعديدات فينول)، يستحصل عليها في النهاية على شكل مسحوق للحمض أو للشكل الملحي (100) (101).

٣. تطبيقات الألبينات:

٣. ١. المجال الصيدلاني:

يشيع استخدام الألبينات صيدلانياً كسواغ في صناعة العديد من الأشكال الصيدلانية التقليدية (مضغوطات، محافظ) وفي صناعة ضمادات الجروح إضافة إلى استخدامها في الأشكال الحديثة كحوامل بوليميرية لإيتاء الدواء وكوسط حامل للخلايا في مجال هندسة النسيج (102).

٣. ٢. المجال العلاجي:

تستخدم الألبينات في معالجة حرقة المعدة والمنعكس الحمضي، كإحباط للشهية وفي وصفات إنقاص الوزن على المدى الطويل (95)، تشير الأبحاث إلى تمتع حمض الألبينيك بخواص مضادة للجراثيم، كما أنه مضاد للأكسدة وذلك لقدرته على مخلبة المعادن وإزالة الجذور الحرة وتقليل شوارد الحديد في النسيج، ولوحظ أنه ينقص من مستويات بروتين C التفاعلي و السيرولوبلاسمين والعامل الروماتيزمي (97).

٣. ٣. مجال طب الأسنان:

تستخدم الألبينات كمادة في تحضير طبقات الأسنان وذلك لانخفاض تكلفتها ولقابليتها الجيدة للتبلل إذ أنها محبة للماء مما يجعلها قابلة للاستخدام مع وجود اللعاب والدم ومع ذلك فهي تعطي

طبعة مفصلة، كما أنها سهلة الإزالة من الفم مقارنة مع المواد الأخرى (103).

٣. ٤. المجال التجميلي:

تم استخدام الألبينات لأول مرة في هذا المجال في عام ١٩٢٧، حيث تشكّل خواصها كعامل مثخن للقوام ومهلم إضافة إلى ثباتيتها العالية من أهم مزايا استخدامها في صناعة هذه المستحضرات (104).

٣. ٥. المجال الغذائي:

رخصت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA استخدام الألبينات غذائياً (105)، واعتبرتها مادة آمنة Generally Referred As Safe (GRAS) material (91)؛ فأصبحت منذ ذلك الحين مكوناً مهماً في صناعة الأغذية؛ حيث تستخدم كمثبت ومثخن للقوام في صناعة بعض المشروبات والحلويات (106).

٣. ٦. المجال البيئي:

تعتبر الألبينات ركازة مثالية لادمصاص المعادن الثقيلة، مما يمكن استغلاله في تنقية المياه الملوثة (106).

٤. خواص الألبينات:

٤. ١. الخواص الفيزيائية:

• الشكل:

توجد ألبينات الصوديوم على شكل مسحوق عديم الرائحة وعديم الطعم، لونه أصفر شاحب إلى بني (107).

• الوزن الجزيئي:

إن عملية تصنيع عديدات السكر في الأحياء غير مرمزة بالـ DNA، وإنما تصنع بإنزيمات البوليميراز لذلك فإن الألبينات توجد بأوزان جزيئية متعددة (96)؛ إضافة لذلك، قد يحدث أثناء عملية استخلاص الألبينات من مصدرها نزع بلمرة depolymerization مما يسبب أيضاً تفاوت في الأوزان الجزيئية (96).

يتراوح الوزن الجزيئي للأجينات المتوافرة تجارياً بين ٣٢-٤٠٠ كغ/مول، حيث يتوافر أكثر من ٢٠٠ صنف تجاري منها، وتختلف عن بعضها بمنسوب G/M وبتراتبية ثملات G و M ضمن السلسلة (91).

• الانحلالية:

تعتمد انحلالية الأجينات بشكل كبير على حالة مجموعات الكربوكسيل الموجودة في هيكلها فإذا كانت مبرتنة (COOH أي حمض الألبينيك) فإن المركب لا ينحل بشكل كامل في أي مذيب بما فيها الماء، أما في حالة ألبينات الصوديوم (COONa) فإنها تنحل في الماء لكنها لا تذوب بشكل كامل في أي مذيب عضوي مختبر، تعتمد انحلالية الأجينات في الماء عموماً على درجة حموضته وقساوته (وجود أيونات مُهَلِّمة) (98).

• اللزوجة:

تتوقف لزوجة محلول الأجينات على الوزن الجزيئي للأجينات المستخدمة، وعلى تركيزها (108) وعلى درجة حموضة الوسط (102).

تزداد اللزوجة عموماً بازدياد تركيز الأجينات وبازدياد طول شذفاتها فقد وجد أنه عند التركيز نفسه تكون محاليل الأجينات ذات السلاسل الأطول أكثر لزوجة (101).

ترتفع لزوجة محلول الأجينات أيضاً كلما انخفضت درجة الحموضة لتصل إلى أقصاها عند درجة حموضة بين ٣-٣.٥ حيث تتبرتن مجموعات الكربوكسيل الموجودة على هيكل الأجينات وتشكل روابط هيدروجينية (102).

• الحساسية تجاه درجة الحموضة:

إن وجود مجموعات حمضية حرة قابلة لاكتساب أو منح بروتون عند تغيير درجة الحموضة هو ما يجعل الأجينات حساسة تجاه درجة حموضة الوسط المحيط بها (105). حيث أن مجموعات الكربوكسيل هي المسؤولة عن هذه الحساسية ففي درجة حموضة تحت pka الأجينات ($pH < pka$) تكون هذه المجموعات غير متشردة (COOH) مما يجعل الأجينات غير منحلة، أما في درجة حموضة فوق pka ($pH > 4.4$) تنتشر هذه المجموعات (COO⁻) وتتدافع الشحن الكهربائية السلبية فيما بينها مؤدية إلى توسع وابتعاد السلاسل البوليميرية عن بعضها البعض ظاهرياً (انتاج القالب) ويكون هذا أعظماً عند درجة حموضة ($pH = 7.4$) (77).

٤. ٢. الخواص الكيميائية:

تمتلك الألجينات ضمن بنيتها أربعة أنماط من المواقع النشطة تفاعلياً: مجموعات الكربوكسيل، مجموعات الهيدروكسيل (يوجد مجموعتي OH ومجموعة COOH على كل شمالة مكررة ⁽⁹¹⁾)، الرابط الغليكوزيدي (1→4)، الروابط الغليكولية الداخلية ⁽³⁶⁾. وفيما يلي أهم ما ينجم عن تفاعلاتها الكيميائية:

٤. ٢. ١. التهلم:

تتمتع الألجينات بقدرتها على تشكيل هلام ويمكن أن يكون هلاماً فيزيائياً أو هلاماً كيميائياً.

• التهلم الفيزيائي:

- التهلم الأيوني:

عندما تلتقي البوليميرات متعددة الشحن الكهربائية polyelectrolytes بأيونات متعددة التكافؤ من شحنة معاكسة لشحنتها فإنها تتصالب مشكلة معقدات غير منحلة، ويكون ناتج هذا التفاعل غير منحل لأن المجموعات الوظيفية المشحونة التي كانت مسؤولة عن انحلال البوليمير في الماء أصبحت محجوبة ⁽⁵³⁾.

ومن هذه البوليميرات الألجينات المشحونة سلباً بفضل مجموعات الكربوكسيل على هيكلها؛ تستطيع الألجينات أن تشكل هلاماً ثابتاً بوجود الكاتيونات متعددة التكافؤ بظروف بسيطة وبدرجة حرارة الغرفة حيث تلعب هذه الكاتيونات دور الجسر الرابط بين المجموعات الوظيفية لسلاسل البوليمير ⁽¹⁰⁵⁾، وتختلف خواص الهلام الناتج تبعاً للكاتيون ولمدى ألفة الارتباط بينه وبين الألجينات ⁽¹⁰⁹⁾.

ترتفع ألفة الألجينات للكاتيون كالتالي:



حيث أكثرها ألفة للارتباط هو الرصاص وأقلها ألفة هو المنغنيز.

إن معادن Cd و Cu و Pb عالية السمية لذلك فإن استخدامها محدود، في حين أن Sr و Ba أقل سمية لذلك يقتصر استخدامها في مجال هندسة النسيج وبتراكيز منخفضة، أما الكالسيوم فهو غير سام لذلك هو الأكثر استخداماً ⁽⁷⁵⁾.

تختلف الألفة للارتباط بين الكاتيون والألجينات تبعاً لـ:

✓ الأيون: نصف قطر الأيون، مدى توافق الأيون فراغياً، وجود الماء على شكل هيدرات مع الأيون ثلاثي التكافؤ حيث لوحظ أنه أعاق الارتباط (101).

✓ التركيب الكيميائي للألجينات: حيث لوحظ أن الكاتيونات الثنائية تفضل قطع G، في حين أن الثلاثية فألفتها متساوية تجاه كل من قطع G وقطع M (101).

تشكل الألجينات كرات من الهلام الأيوني مع الكاتيونات ثنائية التكافؤ كالكالسيوم والزنك في درجة حموضة فوق ٦، وقد تم استغلال ذلك لاستخدامها كحوامل دوائية (92). ومن أهم مزايا هذا التهلم إمكانية حدوثه من دون الحاجة إلى التسخين (على البارد) وأنها غير قابلة للعكس بالحرارة (أي أن الهلام المتشكل لا يعاود الانصهار والتحول للحالة السائلة عند تعريضه لحرارة كحال الهلام الذي تشكله بعض أنواع البوليميرات بمجرد تبريد محلولها) (57)، ومن مساوئه: تآكله السريع في درجة حموضة معتدلة (92).

- التهلم بروابط هيدروجينية:

تبلغ قيمة ثابت ترافق الحمض Pka لثمالة M ٣.٣٨ و لثمالة G ٣.٦٥ مما يجعل قيمة Pka الإجمالية للألجينات مقاربة لهاتين القيمتين، إن خفض درجة الحموضة تحت Pka فجأة (كإضافة حمض معدني مباشرة) يسبب ترسب حمض الألجينيك على شكل تكدسات، أما خفضها بشكل بطيء وتدرجي فإنه يسبب تشكل هلام من حمض الألجينيك (كإضافة اللاكتونات المحلّمة ببطء مثل D-glucono-δ-lactone (GDL) والذي يضاف إلى محلول الألجينات على شكل مسحوق فيحدث التهلم خلال ٣٠-٦٠ دقيقة) (96).

• التهلم الكيميائي:

إن المصالبة بروابط مشتركة تزيد من ثباتية الهلام الناتج مقارنة مع الهلام الأيوني (109)، حيث ينتج الهلام هنا بفعل الماء لكن الروابط تبقى ثابتة ولا تتفكك على عكس الأيونية، أي يحدث ارتخاء وتوسع للهلام دون تخرب الروابط مما يضفي خاصية التشوه المطاطي elastic deformation عليه (102).

من أكثر الطرق المتبعة في الربط المشترك للألجينات الربط باستخدام غلوتر ألدهيد حيث تتفاعل زمرة الهيدروكسيل في الألجينات مع الزمرة الألدهيدية في غلوتر ألدهيد ليتشكل هلام بروابط أسيالية مشتركة، وهناك العديد من الآليات الأخرى بما فيها الإشعاع irradiation والتقنيات

الإنزيمية (109). لكن معظم هذه الطرق معقدة وتستلزم مواداً أكثر سمية مقارنة مع التهليم الأيوني (95) كما أن بقايا هذه المواد الكيميائية غير المتفاعلة المستخدمة كعوامل رابطة هي مواد سامة مما يستلزم إزالتها بعد انتهاء التهلم (102).

٤. ٢. ٢. التدرّك:

يحدث تدرّك الألبينات نتيجة كسر الرابطة الغليكوزيدية، والذي يتحفّز بأحد العوامل الآتية:

- الوسط الحمضي أو القلوي: تخضع الألبينات لحلمة جزئية في درجة $pH = 3$ (أو أقل) بوجود حموض كحمض كلور الماء وتخضع لنزع بلمرة في درجة $pH > 10$.

- الحرارة: يحدث التدرّك الحراري للألبينات عند تعريضها لدرجة حرارة فوق ٨٠°س.

- الأكسدة: تسبّب تعديل بنية البوليمير الكيميائية وتسرع تدرّكه.

- الإنزيمات: تتدرّك الألبينات إنزيمياً بإنزيم الألبيناز الموجود في الطحالب البحرية والرخويات والعضويات الدقيقة البحرية، وهو إنزيم غير موجود عند الثدييات (109).

٤. ٣. الخواص الحيوية:

- التوافق الحيوي biocompatibility:

يمكن أن تحوي الألبينات على آثار من المعادن الثقيلة، الإندوتوكسينات، بروتينات، عديدات فينول مما قد يسبب بعض الآثار غير المرغوبة (91) ويحفز الاستجابة المناعية، إلا أن تنقيتها بالاستخلاص لأكثر من مرة لتصبح عالية النقاوة يجعلها قابلة للاستخدام من دون أن يرافق ذلك أي تفاعلات غير مرغوب بها (100). أي أن التأثيرات الضارة المولدة للمناعة تنتج عن الشوائب المرافقة للألبينات وليس عن المادة بحد ذاتها (91)؛ لذلك تعتبر الألبينات مادة متوافقة حيوياً (110) (111) (112).

- التدرّك الحيوي biodegradation:

إن الألبينات غير قابلة للهضم في السبيل المعدي المعوي (96) بسبب عدم وجود إنزيم الألبيناز عند الثدييات (102) وهي من الألياف ضعيفة الاختمار أيضاً (96) فهي لا تتدرّك بالزمرة الطبيعية من البكتريا الموجودة في الكولون (77)، تتدرّك هلامات الألبينات من خلال التآكل والانحلال شيئاً فشيئاً نتيجة التبادل الشاردي التدريجي ما بين العامل الرابط المشكل للهلام والصوديوم الموجود في الوسط الخارجي (102). لذلك تعتبر مادة متدرّكة حيوياً (113).

VII. ألبومين البيض:

الألبومين هو عبارة عن جزيء كبروي بروتيني macro-molecule، وله مصادر عديدة كبيض البيض، مصل البقر ومصل البشر...، وتختلف خواصه وكذلك وظيفته باختلاف مصدره، حيث أنه يقوم في الكائنات الحية بالحفاظ على الضغط التناضحي وربط ونقل المغذيات إلى الخلايا (114)، أما في البيض فهو عبارة عن بروتين تخزيني (115)، لكن وظيفته الأساسية فهي لا تزال غير معروفة (116).

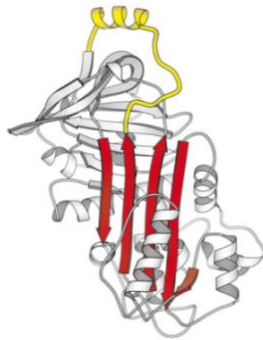
ينتمي ألبومين البيض إلى عائلة السربين SERPIN (مثبطات بروتياز السيرين Serine Protease Inhibitors) (116)، وهي عائلة من البروتينات تضم فوق ٣٠٠ بروتين، ذات وظائف متعددة، تنتشر في الحيوانات والنباتات والحشرات والفيروسات؛ ولكنها ليست موجودة في طلائعيات النوى prokaryotes، يمتلك بعضها فعالية مثبطة لبروتياز السيرين وبعضها الآخر لا يمتلك هذه الفعالية مثل ألبومين البيض والأنجيوتنسين (117).

تشارك أفراد هذه العائلة البروتينية ببنية ثلثية مكونة من تسعة حلزونات ألفا وثلثة ألواح بيتا، مع أنشطة مركزية مكشوفة متحركة تفاعلية، والتي تلعب دور الطعم للبروتياز الهدف، وتمتلك غالبية أفرادها فعالية مثبطة لبروتياز السيرين (115).

١. التركيب الكيميائي:

ألبومين البيض هو عبارة عن فوسفوغلوكوبروتين (118) كروي، حمضي، مكون من سلسلة عديد ببتيد واحدة (119) تضم ٣٨٥ ثمانية حمض أميني، نصف هذه الحموض الأمينية كاره للماء وثلثها مشحون كهربائياً (118).

تحتوي هذه السلسلة على رابطة ديسلفيد واحدة مع أربع مجموعات سلفهيدريل حرة، (٢-٠) من مجموعات فوسفوريل، وسلسلة سكرية (119).



الشكل ٨: البنية ثلاثية الأبعاد لجزيء ألبومين البيض (117)

لقد تم تحرّي وجود ثلاثة أنماط من ألبومين البيض باستخدام تقنيات الرحلان الكهربائي وتختلف هذه الأنماط عن بعضها بمحتواها الفوسفوري، حيث يحوي A_1 على مجموعتي فوسفات، ويحوي A_2 مجموعة فوسفات واحدة، أما A_3 فلا يحوي أية مجموعة فوسفات ⁽¹²⁰⁾.

تكون نسبة الشكل ثنائي الفسفرة di-phosphorylated form ٨٧% من ألبومين البيض، أما أحادي الفسفرة mono-phosphorylated form فنسبته ١٢%، ونديم الفسفرة non-phosphorylated form فقط ١% ⁽¹²¹⁾.

٢. استخلاصه:

كان يتم استخلاص ألبومين البيض في الماضي بالطريقة التي طوّرها Hopkins حيث يتم ترسيبه من بياض البيض باستخدام سلفات الأمونيوم، لكن مشكلة هذه الطريقة هي الكمية الكبيرة اللازمة من الملح مما قد يؤدي إلى فك طبي غير عكوس في البروتين، أما حالياً فيتم فصل ألبومين البيض من البياض باستخدام تقنيات عديدة أكثر فعالية كالرحلان الكهربائي electrophoresis، كروماتوغرافيا التبادل الشاردي ion-exchange chromatography، الكروماتوغرافيا السائلة بالاستبعاد الحجمي size exclusion liquid chromatography، التنقية عالية الكفاءة ultrafiltration، والادمصاص adsorption ⁽¹²²⁾.

٣. تطبيقاته:

إن ألبومين البيض هو من أوائل البروتينات المعزولة من البيض ⁽¹¹⁸⁾، وقد شملت تطبيقاته مجالات واسعة وذلك لسهولة توفره ومعرفة بنيته الكيميائية بشكل جيد ⁽¹²³⁾؛ ومنها:

٣. ١. المجال الصيدلاني:

- يتمتع ألبومين البيض بوظائف بنيوية تمنحه خواص استحلابية إضافة إلى قدرته على تثبيت الرغوات ⁽¹²⁴⁾.

- تم استخدامه كحامل دوائي لتوافره وانخفاض تكلفته مقارنة مع بقية البروتينات ⁽¹²⁵⁾.

٣. ٢. المجال الطبي:

- يتمتع ألبومين البيض بفعالية مضادة للجراثيم لكن ليس بشكله الأصلي وإنما بعد هضمه؛ حيث يتحول لشذافات ببتيديّة تمتاز بفعالية مضادة لبعض العضويات كـ *Bacillus subtilis* and *Candida albicans* ⁽¹¹⁶⁾.

• يتمتع ألبومين البيض بخواص مضادة للأكسدة حيث تعتمد الآلية في ذلك على مجموعات التيلولة الحرة SH الموجودة على هيكله، والتي تقوم بربط الأيونات المعدنية⁽¹²⁶⁾.

• تم تسجيل قدرة ألبومين البيض على تحرير عوامل منخرة للورم مما يعني إمكانية تطبيقه في كبح انتشار الورم⁽¹²⁷⁾.

٣.٣. المجال البحثي:

• يعتبر بروتين ذا جودة عالية لذا يستخدم كمعيار لقياس جودة بقية البروتينات الغذائية⁽¹²⁶⁾.

• يستخدم كبروتين نموذج أو بروتين معياري في وزنه الجزيئي أثناء الدراسات الكيميائية الحيوية⁽¹²³⁾.

• يستخدم كبروتين معيار في مقايضة بقية البروتينات وكنموذج في الدراسات الغذائية والمناعية (الإرجية)⁽¹¹⁸⁾.

٣.٤. المجال الغذائي:

ألبومين البيض هو البروتين الأساسي في بياض البيض حيث يشكل ٥٤% من مجملها، ويتمتع بتركيب متوازن من الحموض الأمينية مما يمنحه قيمة غذائية عالية⁽¹²⁷⁾.

تمتلك بروتينات بياض البيض بشكل عام تطبيقات واسعة في الصناعات الغذائية (في صناعة اللحوم، الحلويات، والمخبوزات) وذلك لقدرتها على تشكيل هلام بالتسخين، وخواصها الاستحلابية⁽¹²⁸⁾.

٤. خواص ألبومين البيض:

٤.١. الخواص الفيزيائية:

• الشكل: يوجد ألبومين البيض على شكل مسحوق ذي لون أصفر باهت.

• الوزن الجزيئي: يبلغ الوزن الجزيئي لألبومين البيض ٤٥ كيلو دالتون⁽¹²²⁾.

• نقطة التعادل الكهربائية isoelectric point: ٤.٥⁽¹²²⁾.

• الانحلالية: تتمتع بروتينات الألبومين عموماً بانحلالية عالية في الماء النقي وكذلك في المحاليل الملحية الممددة، وهذا يعود لشحنتها الكهربائية الكلية الكبيرة⁽¹²⁹⁾.

٤. ٢. الخواص الكيميائية:

يحتوي ألبومين البيض عدة مواقع تفاعلية وهي زمر التبول والكربوكسيل والأمين⁽¹¹⁴⁾. لكن ما يهم من خواصه الكيميائية هو ما يلي ذكره:

٤. ٢. ١. التهلّم:

يمكن مصالبة البروتينات عموماً بعوامل متعددة كالتانينات العضوية والألدهيدات والأملاح المعدنية؛ ويمكن اعتبار أول تطبيق جرى في التاريخ لمصالبتها هو دباغة جلود الحيوانات لتصنيع الجلد leather⁽¹³⁰⁾.

من أهم مساوئ الأفلام المصنوعة من البروتينات هشاشيتها وانحلاليتها العالية في الماء إضافة إلى ضعف نفوذيتها لبخار الماء⁽¹³¹⁾.

بالنسبة لألبومين البيض، يمكن مصالبتها كيميائياً باستخدام غلوتر ألدهيد، والذي يتفاعل مع مجموعات الأمين الموجودة على ثملات الليزين، فتتشكل روابط مشتركة لكن سيئة هذه المصالبة هي سمية غلوتر ألدهيد⁽¹³²⁾.

يمكن أن تحدث أيضاً تداخلات غير مشتركة بين البروتينات كتشكل روابط أيونية، روابط هيدرجينية، روابط فاندرفالس، وروابط كارهة للماء⁽¹²⁰⁾.

٤. ٢. ٢. التدرك:

يتمتع ألبومين البيض بثنائية عالية ضمن مجال حموضة ٤-٩، وثنائية حرارية حتى درجة حرارة ٦٠ درجة مئوية⁽¹³³⁾. ومن أشكال التدرك التي يمكن وصفها:

• التزامر:

يتحول ألبومين البيض عند تخزين البيض لفترة طويلة إلى S-ألبومين البيض، يزداد معدل التحول بارتفاع درجة الحرارة، ويتميز هذا الشكل بدرجة حرارة تمسخ أعلى من درجة حرارة تمسخ الشكل الأصلي بحوالي ٨ درجات مئوية، لذا يعتبر أكثر ثباتاً حرارياً من ألبومين البيض الأصلي، وقد لوحظ أن الفرق بين الشكلين هو عبارة عن تزامر ثملات السيرين في النمط S إلى التهاؤ D، يحدث هذا التحول في الزجاج في الوسط القلوي ويزداد معدل برفع درجة الباهاء⁽¹³⁴⁾. إن درجة الباهاء المثلى لتشكيل النمط S هي ٩.٢، في حين أنه يتشكل بالحد الأدنى في درجة ٧.٩، وذلك في درجة حرارة ٢٠ درجة مئوية⁽¹²⁰⁾.

• التمسح:

تمسخ البروتين هو عبارة عن تغير في تهايؤ البروتين الفراغي، والذي يحدث بفعل الحرارة أو كسر الروابط إنزيمياً أو بأية عملية أخرى يمكنها أن تؤثر في البنية المطوية للبروتين (128) مسببةً فك الطي وتكشف المجموعات الوظيفية الداخلية (الموجودة في لب البروتين) وظهورها على السطح. بالنسبة للتمسخ الحراري، يمكن تسخين ألبومين البيض إلى درجة حرارة ٦٠ درجة مئوية لحد ١٠ ساعات من دون أن يتمسخ (114)، وتبلغ درجة حرارة تمسخه ٨٤ درجة مئوية (120).

تؤثر درجة باهاء الوسط أيضاً في عملية تمسخ البروتين حيث يميل للحدوث في الأوساط القلوية فتتكشف مجموعات السلفهيدريل الكارهة للماء وتصبح متموضعة على سطح البروتين، مما يسبب لاحقاً تكسد البروتين نتيجة أكسدة هذه المجموعات وحدوث التداخلات الكارهة للماء (135).

٤. ٣. الخواص الحيوية:

• التوافق الحيوي:

إن ألبومين البيض متدرّك حيويًا، غير سام، مستقلب في العضوية الحية إلى نواتج آمنة (125). لكنه يعتبر عاملاً محسّساً عند بعض الأشخاص، حيث يأتي في المرتبة الثانية بعد ovomucoid (بروتين آخر من بروتينات البيض) في توليد الحساسية تجاه البيض عند هؤلاء الأشخاص (116). إن طهي بروتينات البيض على كل حال يجعلها عالية القابلية للهضم على عكس النيئة؛ مما يقلل بدوره من توليدها للحساسية (136).

• التدرّك الحيوي:

تتألف البروتينات من حموض أمينية مرتبط بعضها ببعض عبر رباط أميدي، وعلى الرغم من ثباتية هذا الرباط تجاه الحملة لكن الجسم البشري يمتلك صنفاً واسعاً من إنزيمات البروتياز القادرة على تدريك البروتينات بسرعة (39).

إن ألبومين البيض هو بروتين مقاوم نسبياً للحملة الإنزيمية وذلك بسبب احتوائه على رباط ديسلفيد، ولأنه مغلّز glucoselated إضافة إلى بنيته المحكمة، لكن التسخين والضغط العالي يرفعان من حساسيته تجاه الإنزيمات (137) حيث أن الحرارة العالية تسبب تمسخ البروتين وتسبب كشف المواقع التفاعلية مع الإنزيمات المحملة مما يسهل عملية الهضم، لكن لا بد من الإشارة إلى أن عملية تكسد البروتين تجعله شديد المقاومة للهضم إذ تقتصر الفعالية المحملة للإنزيمات على الجزيئات المبعثرة ضمن الوسط؛ لذا فإن كل ما من شأنه أن يسبب تكسد البروتين ك (المصالبة والتحرك الشديد والتعرض للكالسيوم) سيجعل البروتين أكثر مقاومة للحملة الإنزيمية (138).

VIII. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs:

١. التعريف:

هي مجموعة كبيرة من الأدوية المختلفة كيميائياً والتي تستخدم لتأثيراتها المسكنة للألم، الخافضة للحرارة، والمضادة للالتهاب، حيث تأتي هذه المجموعة في المرتبة الوسط من ناحية تأثيراتها ما بين الكورتيكوئيدات كمضادات للالتهاب والأفيونات كمسكنات للألم⁽¹³⁹⁾.

تعتبر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من أكثر الأدوية الموصوفة في جميع أنحاء العالم، فكل يوم يوجد ٣٠ مليون شخص يستخدمها⁽¹⁴⁰⁾. وتمثل وصفاتها ٥-١٠% من مجمل الوصفات الدوائية المصروفة سنوياً⁽¹⁴¹⁾.

معظم هذه الأدوية هي حموض عضوية ذات pka منخفض مما يلعب دوراً في تراكمها في النسيج المصابة بالتهاب⁽¹⁴²⁾، ونتيجة طبيعتها الحمضية فإنها تكون بشكلها غير المتأين في العصارة المعدية في حين أنها تتحول إلى الشكل المتأين في الوسط المعتدل⁽¹⁴³⁾. كما أن معظمها ذو عمر نصف حيوي منخفض نسبياً⁽¹⁴²⁾.

٢. آلية التأثير:

إن آلية التأثير الأساسية لجميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية هي تثبيط إنزيم سكولوأوكسجيناز الذي يستهل عملية الالتهاب، يوجد من هذا الإنزيم شكلان COX_1 و COX_2 حيث الشكل الأول له تأثيرات حامية للمخاطية المعدية ويشارك في الإرقاء الصفحي، في حين أن الشكل الثاني هو المسؤول عن استهلال العملية الالتهابية والشعور بالألم، وبناء عليه يمكن تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى مثبطات انتقائية أو غير انتقائية علماً أن غالبية أدوية الجيل الأول هي غير انتقائية⁽¹⁴⁴⁾ ⁽¹⁴¹⁾.

٣. التأثيرات الجانبية:

يترافق استخدام هذه الأدوية وخاصة على المدى الطويل مع تأثيرات جانبية تتمثل باضطرابات هضمية، واضطرابات كلوية ووعائية قلبية واضطرابات في الجملة العصبية المركزية⁽¹⁴⁵⁾.

لا تقتصر التأثيرات الجانبية الهضمية لهذه المجموعة على القسم العلوي للسبيل المعدي المعوي كما هو شائع فهمه وإنما تتعداه إلى القسم السفلي أيضاً، وينبغي الإشارة هنا إلى أن الاضطرابات السفلية أخطر من العلوية من ناحية نسبة الوفيات وطول فترة الاستشفاء وكثرة الفحوص التشخيصية اللازمة⁽¹⁴⁶⁾.

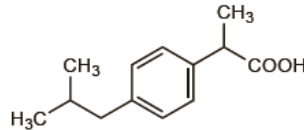
تشير الإحصاءات إلى ظهور الآفات المعدية والعفجية عند مستخدمي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لعلاج التهاب المفاصل الرثواني والعظمي لمدة ٦ أشهر بنسبة ٣٧% أما نسبة ظهور القرحة فهي قرابة ٢٤% (147)؛ تظهر عموماً تأثيرات هذه الأدوية الهضمية عند ٤٠% من مستخدميها بانتظام (140).

- نتيجة التأثيرات الجانبية الواسعة الانتشار وإمكانية الاستخدام المزمن لهذه الأدوية في أمراض عديدة؛ تم اختيار ثلاثة أدوية منها كنماذج دوائية لدراسة تحررها من الحبيبات المطورة والعمل على تحسين نظام تجريعها وتقليل تأثيراتها الجانبية الهضمية من خلال كبح تحررها في المعدة (حماية المخاطية العلوية)، وضبط تحررها على مساحة واسعة من الأمعاء والكولون (تقليل تخريش المخاطية السفلية).

علماً أن الأنماط الثلاثة المختارة هي حموض كربوكسيلية (142)، وتلعب دور مثبطات غير انتقائية لإنزيم COX (148). وجميعها مركبات ضعيفة الانحلال، وهذا يرفع من احتمال تأثيراتها المخترشة للسبيل الهضمي نتيجة طول زمن التماس مع المخاطية (149)، لذلك تعتبر الحبيبات -كشكل صيدلاني محسن للانحلالية- الوسيلة المثالية لإيتاء هكذا أدوية.

٤. ايبوبروفن:

هو ٢-٤ (-ايزوبوتيل فينيل) حمض البروبيونيك، وزنه الجزيئي ٢٠٦,٣ غ/مول، صيغته المجملة $C_{13}H_{18}O_2$ ، أما صيغته المفصلة فهي:



الشكل ٩: البنية الكيميائية لايبوبروفن (150)

يوجد ايبوبروفن على شكل مسحوق أبيض بلوري ذي رائحة خفيفة وطعم قوي مميز يولد شعوراً حارقاً في سقف البلعوم بعد ابتلاعه مما يحفز تقنيع طعمه أثناء صياغته، غير ماص للرطوبة، ينحل ايبوبروفن بشح في الهكسان، وينحل بسهولة في الايتانول والاوكتانول وديميتيل سلفوكسيد والكلوروفورم، ويبلغ ثابت ترافقه pka ٤.٥٤ ويصنف في المجموعة الثانية "ضعيف الانحلالية وعالي النفوذية" حسب نظام التصنيف الحيوي للأدوية (151).

أما في الماء فهو عملياً غير منحل، لكنه منحل في المحاليل الممددة للمركبات الهيدروكسيلية والكربونات⁽¹⁵²⁾، تعتمد انحلاليتها على درجة الباهاء حيث أنه يكون غير منحل في وسط منخفض درجة الباهاء وتزداد انحلاليتها بشكل كبير مع رفع الباهاء ليصبح منحل بسهولة في باهاء قلوي⁽¹⁵¹⁾.

٤. ١. الجرعة والاستطبابات:

تتراوح جرعته اليومية بين ٢٠٠-٦٠٠ مغ كل ست ساعات، ويمكن رفعها إلى ٢.٤-٣.٢ غ في اليوم تبعاً للحالة⁽¹⁵³⁾.

يشيع استخدامه لتدبير الألم وخاصة في الأمراض الرئوية، وفي الحمى وفي تدبير الصداع وآلام الأسنان وعسر الطمث⁽¹⁴⁸⁾.

٤. ٢. الحرائك الدوائية:

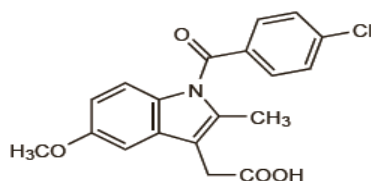
ايوبروفن ممتص بشكل كامل عند إيتائه فمويًا لكن ذلك يتوقف على انحلاله، وبما أنه حمض كربوكسيلي فإن انحلاليتها في المعدة محدودة⁽¹⁵³⁾.

بعد دخوله إلى مجرى الدم يرتبط أكثر من ٩٠% منه مع بروتينات البلازما، يتم استقلابه في الكبد وتطرح نواتج استقلابه بشكل أساسي عبر البول، حيث يطرح من الجسم بشكل كامل خلال ٢٤ ساعة من إعطائه⁽¹⁴⁸⁾.

يملك ايوبروفن نصف عمر حيوي قصير (١-٣ ساعات) بعد إيتائه فمويًا ونتيجةً للتخريش المعدي الذي يسببه يعتبر مرشحاً مثاليًا لصياغته ضمن منتجات دوائية آجلة التحرر وتضفي إطالة زمن تحرر الدواء إمكانية التقليل من تكرار جرعه اليومية وبالتالي تحسين مطاوعة المريض⁽¹⁵⁴⁾.

٥. اندوميتاسين:

هو ١-(٤-كلوروبنزويل)-٥-ميتوكسي-٢-ميتيل اندول-٣-ايل) حمض الأسيتيك، وزنه الجزيئي ٣٥٧,٨ غ/مول، صيغته المجملية $C_{19}H_{16}ClNO_4$ ، أما صيغته المفصلة فهي:



الشكل ١٠: البنية الكيميائية لاندوميتاسين⁽¹⁵⁰⁾

يوجد اندوميتاسين على شكل مسحوق بلوري لونه أبيض إلى أصفر، يعتبر عملياً غير منحل في الماء لكنه منحل بشح في الكحول⁽¹⁵²⁾. يبلغ ثابت ترافقه pka ٤.٥⁽¹⁴⁹⁾، وتعتمد انحلاليته بدرجة كبيرة على درجة باهاء الوسط حيث يكون انحلاله منخفضاً في باهاء منخفض، ويصنف ضمن المجموعة الثانية "ضعيف الانحلال عالي النفوذية" حسب نظام التصنيف الحيوي للأدوية⁽¹⁵⁵⁾.

٥. ١. الجرعة والاستطبابات:

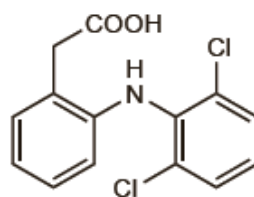
تتراوح جرعته اليومية بين ٥٠-٢٠٠ مغ مقسمة على ٢-٣ جرعات، يتمتع هذا الدواء بقوة فعاليته لكن بالمقابل تحدث تأثيراته الجانبية بدرجة أشد لذلك فهو يستبقى لحالات الألم والالتهاب المتوسطة إلى الشديدة⁽¹⁴⁸⁾، كحالات التهاب المفاصل الرثواني والتهاب المفاصل العظمي والتهاب الفقار الرثواني وفي النقرس الحاد⁽¹⁵⁶⁾.

٥. ٢. الحرائك الدوائية:

قابل للامتصاص بسهولة من السبيل المعدي المعوي ويتم الوصول إلى قمة بلاسمية منه بعد ساعتين من إيتائه، شديد الارتباط ببروتينات البلاسما (٩٩%)، يستقلب في الكبد، ويتم إخراج مستقلباته بشكل رئيسي في البول⁽¹⁵⁰⁾. يمتلك نصف عمر حيوي قصير (١-٣ ساعات)⁽¹⁵⁶⁾.

٦. دكلوفيناك:

هو [٢-(٢،٦-دي كلورو أنيلينو) فينيل] حمض الأستيك، وزنه الجزيئي ٢٩٦,١ غ/مول، صيغته المجملية $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ ، أما صيغته المفصلة فهي:



الشكل ١١: البنية الكيميائية لدكلوفيناك⁽¹⁵⁰⁾

يشيع انتشاره تجارياً على شكل ملحه الصودي الذي يوجد على شكل مسحوق بلوري أبيض إلى أصفر شاحب، شحيح الانحلال في الماء، منحل بسهولة في الميثانول ومنحل في الإيثانول ومنحل بشكل خفيف في الأسيتون⁽¹⁵²⁾، يبلغ ثابت ترافقه pka ٤⁽¹⁵⁶⁾.

بما أن دكلوفيناك الصوديوم هو ملح لحمض ضعيف لذلك فإن انحلاليته تتوقف على درجة باهاء الوسط وعلى ثابت تشرّد الحمض لذلك نجد أن انحلاليته في باهاء تحت ٣ تكون تقريباً معدومة

حيث أنه يصبح بشكله الحمضي الحر والذي يعتبر أقل انحلالاً من الشكل الملحي ويصل لأقصى انحلالية في درجة باهاء ٨ تقريباً ⁽¹⁵⁷⁾.

٦. ١. الجرعة والاستطابات :

يبلغ مقداره العلاجي ٧٥ - ٢٠٠ مغ يومياً مقسمة على ٣-٤ جرعات ⁽¹⁵⁶⁾، يشيع استخدامه في علاج التهاب المفاصل العظمي، التهاب المفاصل الرثواني، التهاب الفقرات القسطية المفصالية ⁽¹⁵⁸⁾.

٦. ٢. الحرائك الدوائية:

ممتص بشكل كامل من السبيل الهضمي، شديد الارتباط ببروتينات البلازما (٩٩%)، يستقلب في الكبد ثم تطرح مستقلباته في البول (٦٠%) والصفراء (٣٥%) ⁽¹⁵⁰⁾.

يتمتع بعمر نصف حيوي قصير (قاربة ساعتين)، مما يستدعي تكرار جرعه في اليوم عدة مرات ⁽¹⁴⁷⁾. ونتيجة لذلك إضافة إلى آثاره الجانبية المعوية المعوية؛ وطبيعة استخدامه المزمن فإنه يعتبر مرشحاً مثالياً لصياغته ضمن شكل مُعدّل التحرر ⁽¹⁵⁷⁾ ⁽¹⁵⁹⁾.

الفصل العملي

١. مواد وأجهزة البحث:

١.١. المواد المستخدمة:

- ألجينات الصوديوم (BDH Chemicals Limited/ UK)
- كلور الكالسيوم (Sigma-Aldrich/UK)
- ألبومين البيض (LOBA Chemie/India)
- ايوبروفن (Sigma Chemical Co./USA)
- دكلوفيناك الصوديوم (Sigma Chemical Co./USA)
- اندوميتاسين (Sigma Chemical Co./USA)
- حمض كلور الماء ٣٧% (Sigma/Germany)
- هيدروكسيد البوتاسيوم وفوسفات أحادية البوتاسيوم (Fluka Steinheim/Germany)
- إنزيم ببسين (LOBA Chemie/India)
- إنزيمات بنكرياتين (LOBA Chemie/India)
- بروميد البوتاسيوم KBr (Jasco Co./Japan)
- ماء مقطر.

١ . ٢ . الأجهزة المستخدمة:

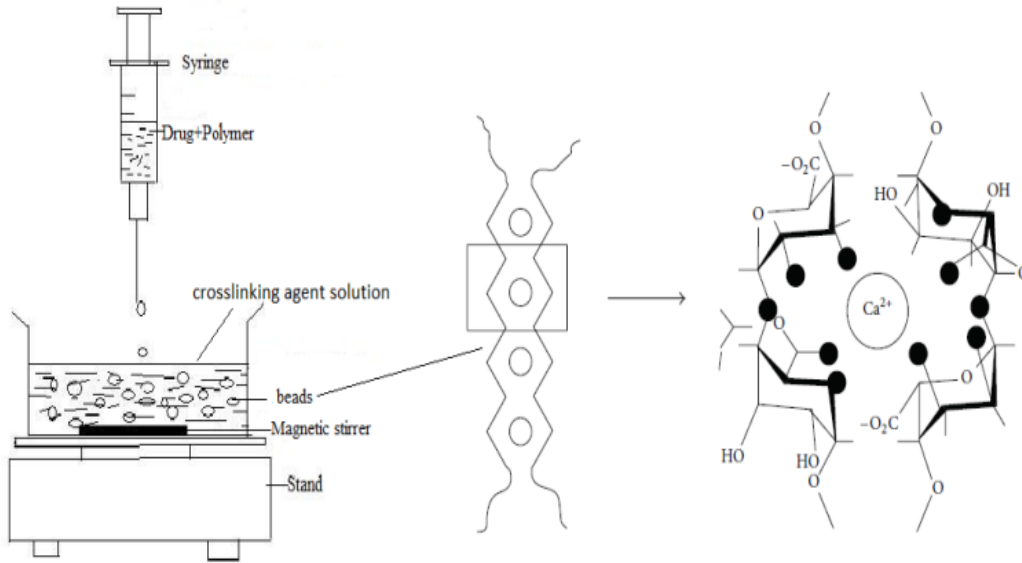
- ميزان حساس (Precisa/Switzerland)
- جهاز تسخين مع محرك مغناطيسي (Labinco/the Neitherlands)
- مجفف (Carbolite/England)
- جهاز قياس معدل الانحلال (Erweka/Germany)
- مقياس الطيف الضوئي (Optima/Japan)
- مقياس درجة الحموضة (Sartorius/Germany)
- مجهر ضوئي (Olympus/Japan).
- مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR-8400-S/Shimadzu/Japan).
- مقبض هيدروليكي لتحضير أقراص من العينة للتحليل بمطيافية الأشعة تحت الحمراء IR spectrophotometric hydraulic press (Riken Seiki Co/Japan).

٢. الطرائق:

١. ٢. تحضير الحبيبات:

تم تحضير الحبيبات بطريقة التهليم الأيوني حيث تم اختيار عامل مصالب صغير الحجم وهو أيون الكالسيوم المعاكس بشحنته لشحنة البوليمير.

يمكن تلخيص عملية تحضير الحبيبات بمرحلتين أساسيتين وهما: تشكيل قطرات ومن ثم تهليمها (مصالبتها)، حيث يتم في المرحلة الأولى تشكيل محلول مائي للبوليمير (أو مزيج البوليميرات المستخدمة) وإضافة الدواء له ومن ثم تقسيمه إلى قطرات عديدة باستخدام محقن، وفي المرحلة الثانية تتم مصالبة القطرات البوليميرية المشكلة باستخدام كلور الكالسيوم⁽⁷³⁾ كما هو موضح بالشكل ١٢؛ ليتم بعدها تجفيف الحبيبات المحضرة باستخدام جهاز المجفف ذي الرفوف، ومن ثم يتم الاحتفاظ بها ضمن حاويات محكمة الإغلاق وبدرجة حرارة الغرفة.



الشكل ١٢: مخطط توضيحي لطريقة التهليم الأيوني لمحلول بوليميري (طريقة التثقيب باستخدام محقن)⁽⁶⁵⁾ وعلى اليمين توضيح لآلية التصلب الأيوني الحاصل في حال الألجينات والكالسيوم⁽⁹¹⁾.

ويمكن تقسيم الصيغ الصيدلانية المحضرة إلى صنفين:

الصنف الأول: صيغ صيدلانية حاوية على بوليمير واحد ألجينات الصوديوم، وتم تحضيرها على النحو الآتي:

- تم تحضير محلول من ألجينات الصوديوم ضمن الماء المقطر بالتركيز المطلوب (١، ٢، ٣%).

- تمت بعثرة النموذج الدوائي (ايبوبروفن، اندوميتاسين، دكلوفيناك الصوديوم) بتركيز (٢%) ضمن المحلول السابق.

- أستخدم محقن لتتقيط المزيج المتشكل فوق محلول كلور الكالسيوم المحضر مسبقاً بالتركيز المطلوب (١، ٥، ١٠%)، وجرت عملية التتقيط مع التحريك المستمر لمحلول كلور الكالسيوم تقادياً لالتصاق الحبيبات (160).

- بعد انتهاء عملية التتقيط، تركت الحبيبات ضمن محلول كلور الكالسيوم مدة ٢٠ دقيقة بهدف التنقية الإضافية (160)، وبعدها تم إخراجها وغسلها بالماء المقطر لإزالة بقايا كلور الكالسيوم العالقة على السطح (154).

- تم تجفيف الحبيبات الجاهزة ضمن المجفف ذي الرفوف على درجة حرارة ٤٠ درجة مئوية مدة كافية للحصول على حبيبات جافة ثابتة (٤٨ ساعة). وحفظت في أوعية محكمة الإغلاق في درجة حرارة الغرفة إلى حين الاستخدام.

الصنف الثاني: صيغ صيدلانية حاوية على مزيج بوليميرين: ألجينات الصوديوم مع ألبومين بيض، وتم تحضيرها على النحو الآتي:

- تم تحضير محلول من ألبومين البيض ضمن الماء المقطر بالتركيز المطلوب (٠.٥، ١، ١.٥، ٢، ٢.٥، ٣%).

- تمت إضافة ألجينات الصوديوم إلى المحلول السابق بحيث يكون تركيزها مساوياً للتركيز الأمثل الذي تم اصطفاؤه من التجارب السابقة.

- تمت بعثرة النموذج الدوائي (ايبوبروفن، اندوميتاسين، دكلوفيناك الصوديوم) بتركيز (٢%) ضمن المحلول السابق.

• استخدام محقن لتتقيط المزيج المتشكل فوق محلول كلور الكالسيوم المحضر مسبقاً بالتركيز الأمثل المصطفى من التجارب السابقة.

• بعد انتهاء عملية التتقيط، تركت الحبيبات ضمن محلول كلور الكالسيوم مدة ٢٠ دقيقة بهدف التنقية الإضافية، وبعدها تم إخراجها وغسلها بالماء المقطر.

• تم تجفيف الحبيبات الجاهزة ضمن المجفف ذي الرفوف على ٤٠° مئوية طيلة ٤٨ ساعة. وحفظت في أوعية محكمة الإغلاق في درجة حرارة الغرفة إلى حين الاستخدام.

٢.٢. الاختبارات المجرة لضبط ومراقبة جودة الحبيبات المحضرة (الجافة):

٢.٢.١. وزن الحبيبات:

يعبر وزن الحبيبة بشكلٍ ما عن الوزن التقريبي الذي سيكون للجرعة الدوائية لاحقاً، كما أنه يدخل في حساب معاملات أخرى كمعدل تحميل الدواء ومردود إنتاج الحبيبات. وقد تم تعيين الوزن الوسطي للحبيبة من خلال أخذ ٥٠ حبيبة ووزنها معاً وحساب الوزن الوسطي للحبيبة، وقد تم تكرار القياس ٣ مرات.

٢.٢.٢. شكل الحبيبات و أبعادها:

تم تعيين شكل الحبيبات وقطرها الوسطي باستخدام مجهر ضوئي وباستخدام عدسة ٤×، تم التقاط صور مجهرية لـ ١٠ حبيبات من كل مجموعة من الحبيبات المحضرة وتسجيل أقطارها، ومن ثم حساب القطر الوسطي للحبيبة والانحراف المعياري⁽¹⁶¹⁾.

٢.٢.٣. فعالية احتباس الدواء ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:

يعبر مفهوم "فعالية احتباس الدواء" عن مقدار النسبة المئوية من الدواء التي ستكون موجودة فعلياً ضمن الحبيبات بعد الانتهاء من تحضيرها، فهو يشير إذاً إلى كمية الهدر الحاصل في المادة الفعالة أثناء خطوات التحضير؛ أما بالنسبة لـ "معدل تحميل الدواء" فهو عبارة عن نسبة وزن الدواء الموجود عملياً في الحبيبة إلى وزن الحبيبة، وبالتالي فهو يرتبط بالكميات النظرية من المادة الفعالة والسواغات التي تم استخدامها في تحضير المحاليل، علماً أن أي زيادة في السواغات دون زيادة في كمية الدواء ستؤدي حتماً لانخفاض معدل تحميل الدواء نظرياً. ويمكن أن يشير هذا المعامل إلى حدوث هدر في الدواء أو السواغات أثناء خطوات التحضير.

كذلك الأمر بالنسبة لمفهوم "مردود إنتاج الحبيبات" والذي يتم تعيينه من خلال نسبة وزن الحبيبات المحضرة الجافة إلى وزن المواد التي تم استخدامها في تحضيرها، فهو أيضاً يشير إلى حصول أي هدر في السواغات أو المادة الفعالة.

يتأثر مردود الإنتاج بشكل كبير بتركيز البوليمير المستخدم في تحضير الحبيبات؛ حيث أنه في التراكيز المنخفضة جداً من البوليمير قد يحدث ضياع للبوليمير في وسط المصالبة نتيجة عدم قدرته على تشكيل لفافة coil هلامية ملتصقة على سطح القطرة مما يؤدي لانفصالها وبقائها ضمن وسط المصالبة فينخفض بذلك مردود الإنتاج، لكن عند رفع تركيز البوليمير إلى مقدار معين سيتم تلافي ذلك وتحسين مردود الإنتاج، إلا أن رفع تركيز البوليمير فوق حد معين قد يسبب من جديد انخفاضاً في مردود إنتاج الحبيبات حيث أن لزوجة المحلول العالية ستتسبب حتماً بهدر كمية منه على الزجاجيات والمحقن المستخدمة في عملية التحضير والتقطيع⁽⁸⁴⁾.

تم حساب المقدارين (فعالية الاحتباس ومعدل التحميل) من خلال أخذ ما يعادل ٥٠ ملغ من الحبيبات من كل صيغة من الصيغ المحضرة، وتركت في ١٠٠ مل وقاء فوسفاتي حتى تمام الذوبان بشكل كامل، ثم تم تحديد كمية الدواء الكلية المتحررة إلى الوسط بالتحليل الطيفي باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي uv-visible spectrophotometer، وهي كمية الدواء الموجودة عملياً ضمن عدد الحبيبات المأخوذ⁽¹⁶²⁾.

تقسم كمية الدواء المحسوبة على عدد الحبيبات للحصول على الكمية العملية الموجودة من الدواء ضمن كل حبيبة واحدة. تحسب الكمية النظرية للدواء الموجودة في الحبيبة الواحدة، اعتماداً على كمية الدواء المستخدمة المضافة بدايةً إلى صيغة التحضير.

$$\text{فتكون: فعالية الاحتباس \%} = \frac{\text{وزن الدواء الموجود عملياً في الحبيبة الواحدة}}{\text{وزن الدواء الموجود نظرياً في الحبيبة الواحدة}} \times 100 \quad (163)$$

$$\text{تحميل الدواء \%} = \frac{\text{وزن الدواء الموجود عملياً في الحبيبة الواحدة}}{\text{وزن الحبيبة الواحدة}} \times 100 \quad (163)$$

أما لحساب مردود إنتاج الحبيبات فينبغي وزن مجمل الحبيبات التي تم تحضيرها (بعد تمام التجفيف) فيكون:

$$\text{مردود إنتاج الحبيبات \%} = \frac{\text{وزن الحبيبات الجافة}}{\text{وزن المواد الخام المستخدمة في تحضيرها}} \times 100 \quad (164)$$

٢. ٤. معدل تحرر الدواء:

إن دراسة معدل الانحلال ضمن الزجاج هي من العناصر المهمة جداً في عملية تطوير الدواء، ويمكنها أن تكون في بعض الأحيان بديلاً كافياً عن الدراسة في العضوية الحية⁽¹⁶⁵⁾. وتشكل ضابطاً أساسياً في عملية تصميم الأشكال الجرعية مُعدّلة التحرر وغيرها من نظم إيتاء الدواء الحديثة⁽¹⁶⁶⁾.

تمت دراسة معدّل تحرر الدواء باستخدام جهاز معدّل الانحلال نمط المجذاف حيث تم ضبط الشروط على النحو الآتي:

درجة الحرارة: 37 ± 0.5 درجة مئوية.

سرعة التحريك: ٥٠ دورة في الدقيقة⁽¹⁶⁷⁾ (168) (169).

تمت دراسة التحرر في وسط حمضي ($\text{pH}=1.2$) لمدة ساعتين، يتلوها في وسط قلوي مشابه للأمعاء ($\text{pH}=7.4$) لمدة ٣ ساعات، ثم في وسط قلوي مشابه للكولون للساعات التالية ($\text{pH}=6.8$)⁽¹⁶⁹⁾ (170)، وقد تمت إضافة إنزيمات البروتياز (بيبسين، بنكرياتين) إلى الأوساط المستخدمة لدراسة معدل التحرر من الصيغ الصيدلانية الحاوية على ألبومين البيض، في حين تم استخدام أوساط من دون إنزيمات في حال عدم احتواء الصيغة الصيدلانية المدروسة على بروتين.

أخذت عينات ٣ مل لقياس امتصاصيتها باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي uv-visible spectrophotometer؛ وذلك خلال فواصل زمنية معينة وتم تعويض حجم العينة المأخوذ في كل مرة باستخدام الوقاء نفسه؛ ثم تم حساب النسبة المئوية المتحررة من الدواء من خلال العلاقة:

$$\text{النسبة المئوية المتحررة من الدواء \%} = \frac{\text{كمية الدواء المتحررة}}{\left(\frac{\text{الكمية الكلية للدواء الموجودة عملياً في عدد الحبيبات المدروس}}{100} \right)}$$

تم إجراء دراسة معدل التحرر على ٦ وحدات جرعية من كل صيغة محضرة من الحبيبات، وتم حساب المتوسط والانحراف المعياري وتمثيلهما بيانياً.

٢. ٢. ٥. حرائك التحرر:

إن عملية تتميط ونمذجة نتائج معدل التحرر ضمن المعادلات الرياضية له أهمية بالغة في تسهيل عملية تطوير المنتجات الصيدلانية إذ أنه يمكن من فهم آلية وسلوك تحرر الدواء من شكله الجرعي⁽¹⁶⁶⁾.

وإن أشيع وأهم المعادلات المستخدمة في دراسة حرائك التحرر هي الآتية:

معادلة الرتبة صفر:

يحدث تحرر الدواء وفق الرتبة صفر من شكله الجرعي عندما يتحرر بكمية ثابتة خلال الزمن بغض النظر عن كميته الموجودة ضمن الشكل الجرعي⁽¹⁷¹⁾. ويُشاهد عادة في الجمل التي تعتمد على الضغط التناضحي وفي الأشكال عبر الجلد transdermal dosage forms والمضغوطات الحاوية على أدوية ضعيفة الانحلال والأشكال الملبسة⁽¹⁶⁶⁾.

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (165)$$

حيث Q_t هي كمية الدواء المتحررة عند الزمن t ، و Q_0 هي كمية الدواء في المحلول عند زمن $t=0$ ، أما k_0 فهو ثابت حركية الرتبة صفر.

معادلة الرتبة الأولى:

يحدث تحرر الدواء وفق الرتبة الأولى عندما يتحرر بنسبة ثابتة متعلقة بكميته المتبقية ضمن شكله الجرعي⁽¹⁷¹⁾، ويشاهد عادة في الجمل المسامية المحملة بأدوية منحلة في الماء⁽¹⁶⁶⁾.

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{k_1 t}{2.303} \quad (165)$$

حيث Q_t هي كمية الدواء المتحررة عند الزمن t ، و Q_0 هي كمية الدواء في المحلول عند زمن $t=0$ ، أما k_1 فهو ثابت حركية الرتبة الأولى.

معادلة هيغوشي:

يحدث التحرر وفق الرتبة هيغوشي عندما يتحرر الدواء بالانتشار اعتماداً على قانون فيك وبحيث يكون مرتبطاً بالجذر التربيعي للزمن، ويشترط لتطبيقه تجانس توزيع الدواء ضمن القالب المنتج⁽¹⁷¹⁾، ويشاهد عادة في الجمل غير الذوابة (الصلبة ونصف الصلبة)⁽¹⁶⁶⁾.

$$Q_t = k_h t^{1/2} \dots\dots\dots (165)$$

حيث Q_t هي كمية الدواء المتحررة عند الزمن t ، و k_h هو ثابت حركية هيغوشي.

معادلة هيكسون:

يحدث تحرر الدواء وفق نموذج هيكسون عندما يتحرر اعتماداً على تناقص المساحة السطحية للقلب الحامل للدواء (الذوبان السطحي) مع مرور الزمن وبشرط عدم تغير الشكل الهندسي للقلب أثناء عملية الذوبان الحاصلة ⁽¹⁶⁶⁾.

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{hc} t \dots\dots\dots (165)$$

حيث Q_t هي كمية الدواء المتحررة عند الزمن t ، و Q_0 هي كمية الدواء في المحلول عند زمن $t=0$ ، أما k_{hc} فهو ثابت حركية هيكسون.

معادلة كورسماير-بيباس:

تصف هذه المعادلة آلية تحرر الدواء من الجمل البوليميرية بالتحديد سواء كانت منتجة أو غير منتجة ⁽¹⁶⁶⁾. وتستخدم عندما تكون آلية تحرر الدواء من شكله الجرعي غير معروفة بشكل دقيق أو أنه تشترك أكثر من آلية واحدة في عملية تحرر الدواء ⁽¹⁷¹⁾.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_{kp} \times t^n \dots\dots\dots (172)$$

حيث Q_t هي كمية الدواء المتحررة عند الزمن t ، و Q_∞ هي كمية الدواء في المحلول عند زمن $t=\infty$ ، أما k_{kp} فهو ثابت حركية كورسماير-بيباس.

يمكن من خلال قيمة n (ثابت التحرر) أن يتم تمييز آلية تحرر الدواء المسيطرة كما يوضح الجدول (جدول ١)؛ لكن ينبغي للحصول على نتائج دقيقة عند حساب n أن يتم تعويض نتائج التحرر الأقل من ٦٠% فقط ضمن المعادلة ⁽¹⁶⁶⁾.

جدول ١: تفسير قيم ثابت التحرر n في معادلة كورسماير-بيباس للحوامل الدوائية الكروية الشكل ⁽¹⁷²⁾.

التفسير	آلية التحرر	قيمة n
diffusion	fickian diffusin	$n = 0.43$
diffusion and swelling	Non- fickian anomalous transport	$0.43 < n < 0.85$
swelling	case-II transport	$n = 0.85$
Erosion and relaxation	Super case-II transport	$n > 0.85$

تم تطبيق نتائج معدل التحرر للصيغ المثلث فقط على المعادلات السابقة المذكورة.

وقد تم رسم الخطوط البيانية المعبرة عن كل معادلة وفق ما يلي:

الرتبة صفر: يتم فيه تخطيط العلاقة ما بين النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء مقابل الزمن (173).

الرتبة الأولى: يتم فيه تخطيط العلاقة ما بين اللوغاريتم العشري للنسبة المئوية المتبقية من الدواء ضمن الشكل الجرعي مقابل الزمن (173).

هيفوشي: يتم فيه تخطيط العلاقة ما بين النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء مقابل الجذر التربيعي للزمن (173).

هيكسون: يتم فيه تخطيط العلاقة ما بين الجذر التكعيبي للنسبة المئوية المتبقية من الدواء ضمن الشكل الجرعي مقابل الزمن (165).

كورسماير-بيباس: يتم فيه تخطيط العلاقة ما بين اللوغاريتم العشري للنسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء مقابل اللوغاريتم العشري للزمن (173).

وتتم المقارنة بين قيم معامل الارتباط الخطي R^2 للخطوط البيانية الناتجة حيث أن أعلى قيمة لـ R^2 تحدد المعادلة الأكثر توافقاً وتمثيلاً لآلية تحرر الدواء من الحبيبات المدروسة.

٢. ٢. ٦. التحليل الطيفي FT-IR:

إن مطيافية الأشعة تحت الحمراء هي طريقة تحليلية معيارية شائعة الاستخدام في الصيدلة وفي الكيمياء، ويعتمد مبدأ عملها على تعريض العينة المراد فحصها لأشعة تحت حمراء، فتمتص العينة جزءاً من هذه الأشعة المحملة بالطاقة مما يسبب إثارة ذراتها وحدث حركات اهتزازية ضمن الروابط الجزيئية (174) (175)، وقد تكون هذه الحركات الاهتزازية بسيطة كحركة رابطة بين ذرتين معاً أو قد تكون أكثر تعقيداً كحركة روابط مجموعة وظيفية كاملة (عدة ذرات معاً)؛ ويتم خلال التحليل تحديد كمية الأشعة الممتصة من قبل المادة مقابل الأطوال الموجية (176)؛ علماً أن كل مجموعة وظيفية تملك قمة امتصاص مميزة للأشعة عند طول موجي محدد (177).

يعكس المخطط الطيفي الناتج المجاميع الوظيفية المكونة للمركب مما يكشف عن بنيته الجزيئية الكاملة (174)، لذلك يمكن الاستفادة من هذا التحليل في التحقق من هوية المادة (التحليل

الكيفي⁽¹⁷⁶⁾، إضافةً إلى إمكانية استغلالها أيضاً في تتبع التفاعلات حيث يمكن من خلال مقارنة المخططات الطيفية لمادتين ومزيجهما معاً التحقق من حدوث تفاعل بينهما وذلك في حال اختفاء مجموعة وظيفية لأحدهما أو حدوث انحرافات واضحة في مواضع قمم الامتصاص.

لقد ظهرت مطيافية الأشعة تحت الحمراء كتقنية تحليلية مهمة في التطبيقات الصيدلانية وذلك لتوفيرها طيفاً مميزاً لكل مركب (بصمة إصبع)⁽¹⁷⁴⁾ ⁽¹⁷⁸⁾، إضافةً لصغر حجم العينة اللازم للاختبار وسهولة تحضير العينة وسرعة الطريقة ودقتها الجيدة⁽¹⁷⁹⁾.

تتوفر تقنيات طيفية بالأشعة تحت الحمراء لجميع أنواع العينات الصلبة والسائلة والغازية⁽¹⁷⁶⁾، وبما أن العينات التي تم تحليلها في هذا البحث هي عبارة عن عينات صلبة جافة لذلك سيتم توضيح طريقة تحضير العينة الصلبة وتحليلها.

يتم سحق العينة المراد فحصها ثم تجفف (في هذا البحث تم التجفيف بحرارة ٤٠ درجة مئوية) للتأكد من خلوها من الرطوبة، يؤخذ مقدار قليل من العينة المجففة وتمزج مع بروميد البوتاسيوم بنسبة ١% (١ ملغ عينة/١٠٠ ملغ بروميد بوتاسيوم)، يتم بعدها أخذ جزء من المزيج المحضر وضغطه بحيث يتم تشكيل قرص شفاف ليتم وضعه لاحقاً في الجهاز وتعرضه للأشعة تحت الحمراء⁽¹⁸⁰⁾ ⁽¹⁸¹⁾.

تم في هذا البحث تحليل عينات من الصيغ الصيدلانية الفضلى /بعد إضافة ألبيومين البيض/ وعينات من المواد الدوائية المستخدمة، وتمت مقارنة كل طيفين (طيف الدواء النقي، طيف الدواء ضمن الصيغة الصيدلانية) وتتبع حدوث اختفاء قمة مميزة لمجموعة وظيفية أساسية في الدواء أو حدوث انحراف مهم فيها ($< 25\text{ سم}^{-1}$) وذلك بغية التأكد من الثبات الكيميائي للدواء ضمن صيغته الصيدلانية وعدم حدوث تناورات ما بين الدواء وحامله البوليميري⁽¹⁸²⁾.

٢.٣. الدراسة الإحصائية:

تم إجراء دراسة إحصائية باستخدام برنامج statistical package for social sciences (SPSS 23) لتقييم مدى أهمية ارتباط مجموعة من العوامل المدروسة بعضها مع بعض أثناء تطوير الصيغة الصيدلانية وذلك من خلال حساب معامل ارتباط بيرسون P وقيمة الدلالة sig عند مستوى أهمية $(p=0.05)$.

٢. ٤. خطة العمل المتبعة:

يمكن تلخيص خطة العمل المتبعة بالمراحل الآتية:

٢. ٤. ١. القسم الأول: دراسة تأثير تراكيز السواغات وبعض شروط التحضير في خواص الحبيبات الناتجة:

تم في البداية تقييم تأثير تراكيز السواغات في خواص الحبيبات الناتجة:

- تركيز البوليمير: تم اختبار ثلاثة تراكيز من ألجينات الصوديوم (١، ٢، ٣%).
 - تركيز العامل المصالب: تم اختبار ثلاثة تراكيز من كلور الكالسيوم (١، ٥، ١٠%).
 - ثم تم تقييم تأثير معاملين من معاملات التحضير وهما:
 - مسافة التنقيط: وهي المسافة ما بين فتحة المحقن و سطح محلول كلور الكالسيوم، وقد تم اختبار ثلاث مسافات مختلفة للتنقيط (٢، ٥، ١٠ سم).
 - درجة حرارة التحضير: تم اختبار درجتين حرارة في تحضير الحبيبات (٤، ٢٥ درجة مئوية).
- في هذا القسم من البحث، تم تحضير حبيبات من ألجينات الصوديوم فقط (من دون ألومين البيض)؛ وتم استخدام نموذج دوائي واحد لكل الصيغ المحضرة وهو ايبوبروفن.

٢. ٤. ٢. القسم الثاني: دراسة تأثير تركيز ألومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في خواص الحبيبات الناتجة:

تم تحضير حبيبات من مزيج بوليميري ألجينات الصوديوم وألومين البيض حيث أضيف ألومين البيض بتراكيز مختلفة (٠.٥، ١، ١.٥، ٢، ٢.٥، ٣%) وقورن تحرر ايبوبروفن من هذه الحبيبات مع تحرره من حبيبات محضرة باستخدام بوليمير ألجينات صوديوم فقط، كما تم تقييم تأثيراته في الخواص الأخرى للحبيبات الناتجة (الوزن، الشكل، الأبعاد، فعالية الاحتباس، معدل تحميل الدواء، مردود الإنتاج).

٢. ٤. ٣. القسم الثالث: دراسة تأثير تغيير النموذج الدوائي في خواص الحبيبات الناتجة:

تم تحضير حبيبات باستخدام الصيغة الفضلى التي تم انتخابها من القسم الأول ولكن باستخدام نموذجين دوائيين جديدين هما دكلوفيناك الصوديوم واندوميثاسين وتمت مقارنة خواص الحبيبات المحضرة مع تلك الحبيبات الموافقة لها والحاوية على ايبوبروفن.

ثم تم تحضير حبيبات من مزيج بوليميري (ألجينات الصوديوم وألبومين البيض) وفقاً للصيغة المنتخبة من تجارب القسم الثاني وتم استخدام دكلوفيناك الصوديوم أو استخدام اندوميتاسين نموذجاً دوائياً وقورنت خواص الحبيبات المحضرة مع خواص الحبيبات الموافقة والحاوية على ايوبروفن.

٢. ٤. ٤. القسم الرابع: دراسة حركية تحرر النماذج الدوائية وثباتيتها ضمن الصيغ الصيدلانية الفضلى:

تم تطبيق نتائج معدل تحرر الأدوية الثلاثة من صيغها الفضلى الناتجة عن تجارب القسم الأول والثاني ضمن مجموعة من المعادلات الرياضية لتحديد الآلية المسيطرة في تحرر الدواء، ومن ثم تم التأكد من ثباتية الأدوية كيميائياً ضمن الصيغة الفضلى الثانية /بعد إضافة ألبومين البيض/ من خلال اختبار التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء.

يمكن تلخيص الصيغ المحضرة بالجدول الآتي (جدول ٢):

جدول ٢: ملخص الصيغ الصيدلانية المحضرة وشروط تحضيرها.

درجة حرارة التحضير (درجة مئوية)	مسافة التتقيط (سم)	النموذج الدوائي (%٢)	السواغات			رقم الصيغة	
			ألومين بيض %	كلور كالسيوم %	ألجينات صوديوم %		
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	١٠	١	١	القسم الأول
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	١٠	٢	٢	
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	١٠	٣	٣	
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	١	٣	٤	
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	٥	٣	٥	
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	١٠	٣	٦	
٢٥	٢	ايوبروفن	-	١٠	٣	٧	
٢٥	٥	ايوبروفن	-	١٠	٣	٨	
٢٥	١٠	ايوبروفن	-	١٠	٣	٩	
٢٥	٥	ايوبروفن	-	١٠	٣	١٠	
٤	٥	ايوبروفن	-	١٠	٣	١١	
٢٥	٥	ايوبروفن	٠	١٠	٣	١٢	القسم الثاني
٢٥	٥	ايوبروفن	٠.٥	١٠	٣	١٣	
٢٥	٥	ايوبروفن	١	١٠	٣	١٤	
٢٥	٥	ايوبروفن	١.٥	١٠	٣	١٥	
٢٥	٥	ايوبروفن	٢	١٠	٣	١٦	
٢٥	٥	ايوبروفن	٢.٥	١٠	٣	١٧	
٢٥	٥	ايوبروفن	٣	١٠	٣	١٨	
٢٥	٥	دكلوفيناك صوديوم	٠	١٠	٣	١٩	القسم الثالث
٢٥	٥	دكلوفيناك صوديوم	٣	١٠	٣	٢٠	
٢٥	٥	اندوميثاسين	٠	١٠	٣	٢١	
٢٥	٥	اندوميثاسين	٣	١٠	٣	٢٢	

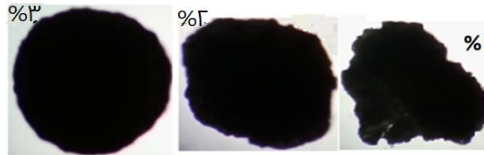
٣. النتائج ومناقشتها:

٣. ١. القسم الأول: دراسة تأثير تراكيز السواغات وبعض شروط التحضير في خواص الحبيبات الناتجة:

٣. ١. ١. تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في خواص الحبيبات الناتجة:

٣. ١. ١. ١. شكل الحبيبات:

أثر تركيز ألجينات الصوديوم في شكل الحبيبات الناتجة كما يتضح من الشكل ١٣.

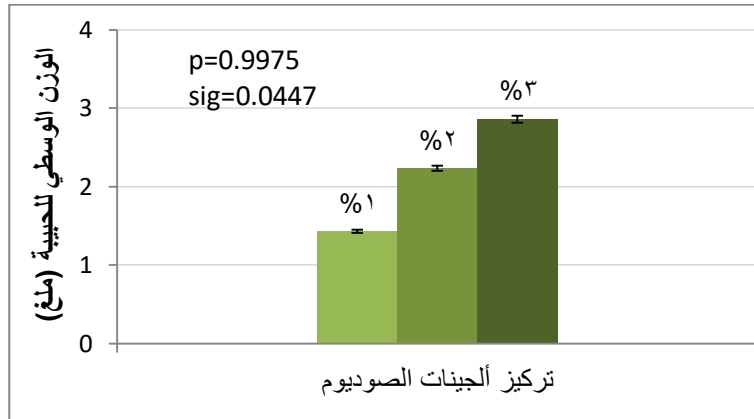


الشكل ١٣: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام تراكيز مختلفة من ألجينات الصوديوم (١، ٢، ٣%)

أخذت الحبيبات المحضرة بتركيز ١% أشكالاً متعددة (غير كروية) غير منتظمة، وعند رفع تركيز الألجينات إلى ٢% تحسّن شكلها نوعاً ما، أما عند تركيز ٣% فقد أصبحت الحبيبات جيدة الانتظام والكروية (الشكل ١٣)؛ ويمكن العودة إلى ملح ١ وملح ٢ للاطلاع على الأشكال المتعددة التي أخذتها الحبيبات المحضرة باستخدام التركيزين ١ و ٢% من ألجينات الصوديوم على التوالي.

ينبغي الإشارة هنا إلى أن الحبيبات المحضرة بالتراكيز الثلاثة كانت جميعها كروية فور انتهاء عملية المصالبة؛ إلا أن هذا الاختلاف في الشكل قد طرأ بعد انتهاء عملية التجفيف، وقد يكون السبب وراء حدوث ذلك: أنه كلما انخفض تركيز البولييمير كانت أبعاد المسامات المتبقية ضمن الشبكة البوليميرية المصالبة أكبر مما يسبب خروج الماء أثناء عملية التجفيف بشكل أسرع مصحوباً بانكماش سريع في بنية الحبيبة مما يجعلها عديمة الانتظام؛ علماً أن عدم الانتظام في الشكل قد يعيق عملية انسياب الحبيبات أثناء التعبئة اللاحقة لها ضمن محافظ، إضافة إلى إمكانية تأثير هذا المعامل أيضاً في معدل تحرر الدواء حيث كلما كان الشكل أكثر انتظاماً تمّ التحرر بشكل أكثر تنافجاً. حصل Payam Khazaeli عام ٢٠٠٨ على نتائج مشابهة عندما قام بتحضير حبيبات محملة بـايوبوروفن باستخدام تركيز ألجينات ١% حيث كانت الحبيبات أيضاً عديمة الانتظام ومتعددة الأشكال (183).

٣. ١. ١. ٢. وزن الحبيبات:

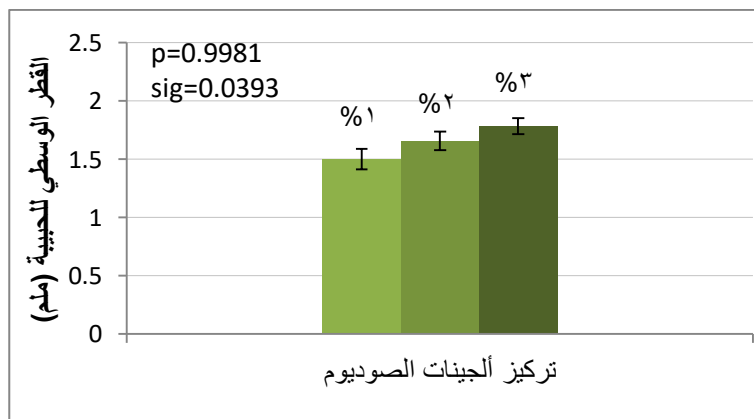


الشكل ١٤: تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ١٤، ازدياد وزن الحبيبة عند رفع تركيز ألجينات الصوديوم، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين.

إن زيادة تركيز ألجينات الصوديوم ضمن صيغة تحضير الحبيبات تسبب ازدياداً في لزوجة المحلول المعد للتثقيط وبالتالي ازدياد حجم القطرة المتشكلة أثناء عملية التثقيط وازدياد كثافة البوليمر ضمنها⁽¹⁸⁴⁾، لذلك تكون الحبيبات المحضرة باستخدام تركيز أعلى من ألجينات الصوديوم ذات وزن أكبر، إضافة إلى زيادة محتواها من الدواء الأمر الذي يساهم أيضاً في زيادة وزنها، وهو ما سيتم تأكيده لاحقاً من اختبار فعالية الاحتباس.

٣. ١. ١. ٣. القطر الوسطي للحبيبات:



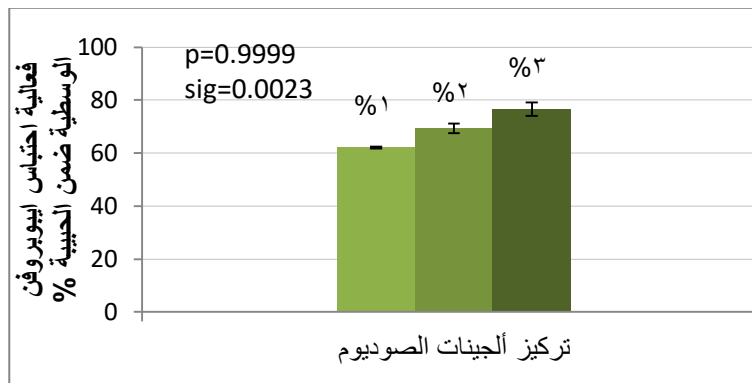
الشكل ١٥: تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في القطر الوسطي للحبيبات الجافة المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ١٥، ازدياد القطر الوسطي للحبيبة عند رفع تركيز ألجينات الصوديوم، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين.

كانت الحبيبات المحضرة بتركيز ٣% من ألجينات الصوديوم هي الأكبر قطراً، وهذا عائد كما سلف ذكره إلى ازدياد لزوجة المحلول البوليمري المعد للتقيط عند رفع تركيز الألجينات مما يسبب ازدياد حجم القطرة المتساقطة من فوهة السرينغ أثناء عملية التتقيط، وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة بحث Farzaneh Lotfipour عام ٢٠١٢⁽¹⁸⁴⁾ ولبحث Umesh D. Shivhare عام ٢٠١٣⁽¹⁸⁵⁾.

تؤثر أبعاد الحبيبات في معدل تحرر الدواء منها، إذ أنه كلما كبر حجم الحبيبة أصبحت عملية تحرر الدواء أبطأ وذلك لبطء عملية انتشار الماء⁽⁶⁸⁾ وازدياد المسافة التي ينبغي على الدواء قطعها حتى يصل إلى الوسط الخارجي⁽⁷³⁾ كما سلف ذكره.

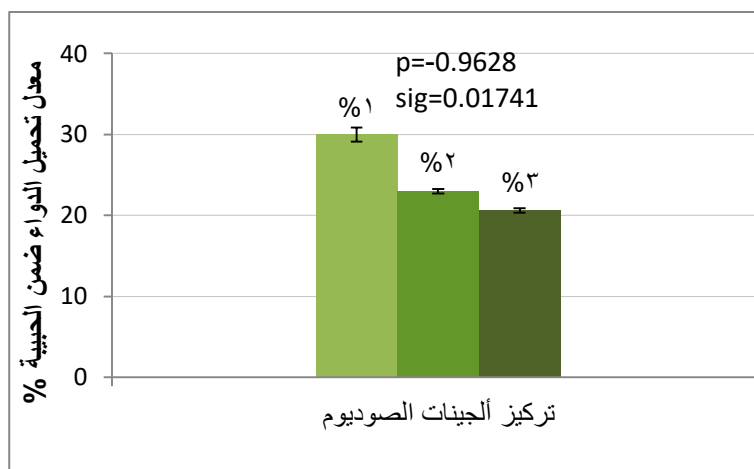
٣. ١. ١. ٤. فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:



الشكل ١٦: تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ١٦، ازدياد فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات عند رفع تركيز ألجينات الصوديوم، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين. وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة بحث Sanchita Mandal ومجموعتها عام ٢٠١٠⁽¹⁸⁶⁾ ولبحث Umesh D. Shivhare عام ٢٠١٣⁽¹⁸⁵⁾.

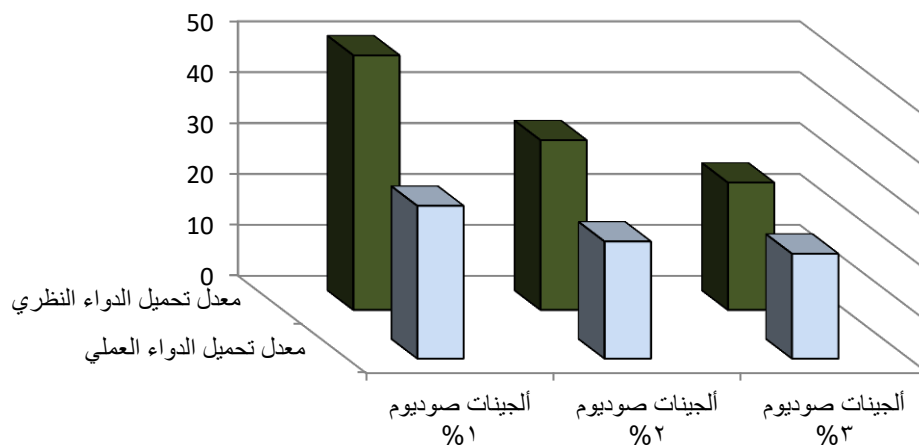
تسبب زيادة تركيز البوليمير زيادة لزوجة المحلول وكثافة القطرات المحضرة مما يحسن من متانة بنيتها ويعيق تسرب الدواء منها إلى وسط المصالية أثناء عملية النقسية الإضافية (162) ، كما أن زيادة تركيز البوليمير تعني زيادة عدد المواقع التفاعلية (زمر COOH) مع أيونات الكالسيوم مما يعني زيادة درجة التصالب وبالتالي تشكيل بنية متصالبة أكثر متانة وتماسكاً قادرة على حبس الدواء ضمنها بشكل أكثر فعالية فتتحسن بالنتيجة فعالية احتباس الدواء (185) . وينبغي الإشارة إلى أن فعالية احتباس الدواء ضمن الحبيبات تعد معلماً مهماً للغاية من الناحية الاقتصادية إذ أن ارتفاعها يعني انخفاض معدل هدر الدواء أثناء عملية التحضير .



الشكل ١٧: تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في معدل تحميل ايوبروفن ضمن الحبيبات

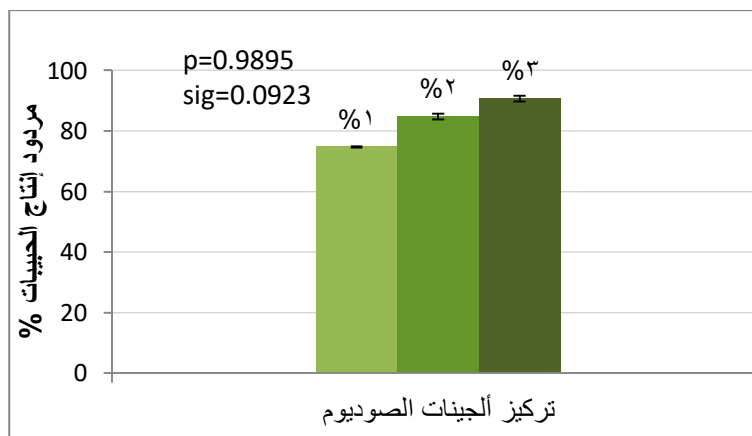
كما يتضح من خلال الشكل ١٧ حدث انخفاض في معدل تحميل الدواء عند رفع تركيز ألجينات الصوديوم، وتبين قيمة معامل الارتباط السالبة وجود ارتباط عكسي ما بين المعاملين المدروسين، وتؤكد قيمة ($\text{sig} < 0.05$) أهمية هذا الارتباط من الناحية الإحصائية. وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة بحث Umesh D. Shivhare عام ٢٠١٣ (185) وتتشابه أيضاً مع نتيجة بحث Badir Delf Loveymi عام ٢٠١٦ (187) ومع نتيجة بحث D. S. Aniesrani Delfiya عام ٢٠١٢ (188).

إن زيادة تركيز البوليمير المستخدم في تحضير الحبيبات مع الإبقاء على تركيز الدواء ثابتاً، ستؤدي إلى انخفاض في معدل تحميل الدواء النظري مما سينعكس بدوره على معدل تحميله عملياً (كما يوضح الشكل ١٨) وتؤكد هذه النتيجة /أي انخفاض معدل التحميل/ أنه عند رفع تركيز ألجينات الصوديوم سيزيد محتوى الحبيبة من الألجينات بدرجة أكبر من زيادة محتواها من الدواء .



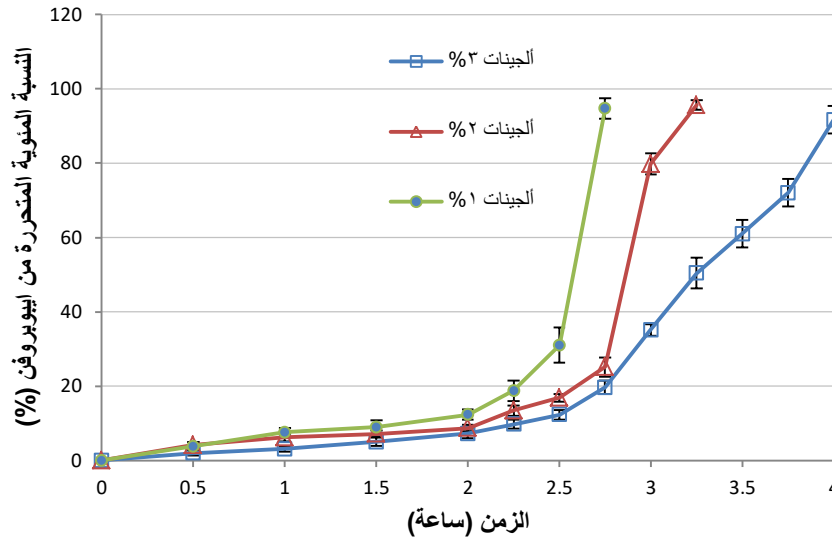
الشكل ١٨: تغير كل من معدل تحميل الدواء العملي والنظري بتغيير تركيز ألجينات الصوديوم.

أما بالنسبة لمردود إنتاج الحبيبات، فكما يتضح من الشكل ١٩، ازداد مردود إنتاج الحبيبات عند رفع تركيز ألجينات الصوديوم وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث Babak Shirizadeh عام ٢٠١٧^(١٦٤) وكذلك مع نتيجة بحث D. S. Aniesrani Delfiya عام ٢٠١٦^(١٨٧)، إلا أن هذه الزيادة لم تكن مهمة من الناحية الإحصائية.



الشكل ١٩: تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في مردود إنتاج الحبيبات

٣. ١. ١. ٥. معدل تحرر ايبوبروفن من الحبيبات:



الشكل ٢٠: تأثير تركيز ألجينات الصوديوم في معدل تحرر ايبوبروفن

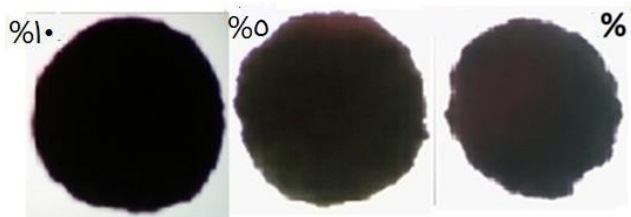
نلاحظ من خلال الشكل ٢٠ أن ارتفاع تركيز ألجينات الصوديوم أطال زمن تحرر الدواء وأخر عملية تآكل الحبيبة وذلك لتشكيله حبيبات أكثر كثافة وبالتالي أكثر مقاومة لاختراق وسط الذوبان إلى داخلها؛ وهذه النتائج مشابهة لنتيجة بحث Wan-ping voo ومجموعته عام ٢٠١٣ (١٨٥).

بقيت الأنماط الثلاثة من الحبيبات غير منتجة في الوسط الحمضي المشابه للمعدة، ولم تتعد الكمية المتحررة من ايبوبروفن في هذا الوسط في الصيغتين (ألجينات ٢، ٣%) ١٠% من مجمل كمية ايبوبروفن المحملة، إلا أنها في الصيغة (ألجينات ١%) قد تعدت ١٠% (الشكل ٢٠)؛ وقد يكون السبب في ذلك وجود مسامات واسعة ضمن البنية نتيجة انخفاض تركيز البوليمير، علماً أن الألجينات تتعرض لحلمة جزئية في الوسط الحمضي مما يسبب تحرر بعض كمية ايبوبروفن ضمن الوسط الحمضي؛ مع ملاحظة أن الصيغة الأكثر فعالية في الحفاظ على الدواء ومنع تحرره في الوسط الحمضي واستبقائه إلى حين الوصول للأمعاء ستوفر حماية أفضل للمخاطية المعدية من تأثيرات الدواء المخترشة.

٣. ١. ٢. تأثير تركيز كلور الكالسيوم في خواص الحبيبات المحضرة:

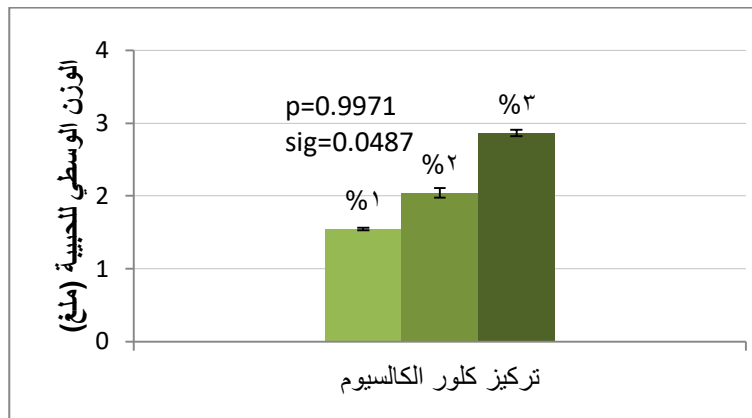
٣. ١. ٢. ١. شكل الحبيبات:

لقد كان تأثير تركيز كلور الكالسيوم في شكل الحبيبات مهماً، حيث اتسمت الحبيبات جميعها بكرويتها وانتظامها كما يتضح من الشكل ٢١ وهي نتيجة مشابهة لنتيجة بحث Rajat Ray عام ٢٠١٠ (190).



الشكل ٢١: صور مجهرية لحبيبات محضرة بتركيزات مختلفة من كلور الكالسيوم (١٠، ٥، ١%)

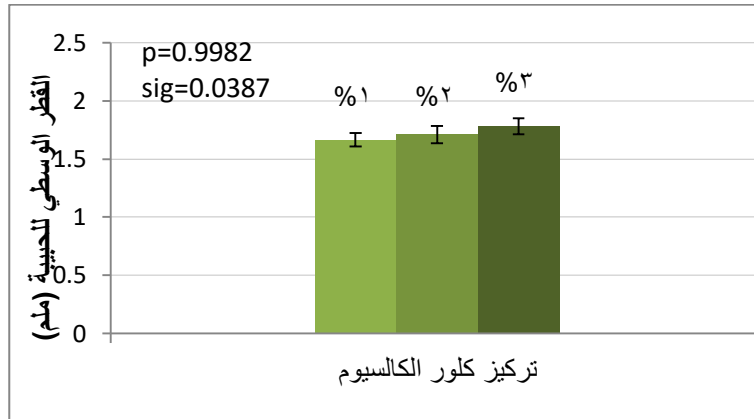
٣. ٢. ١. ٢. وزن الحبيبات:



الشكل ٢٢: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ٢٢، ازدياد وزن الحبيبة عند رفع تركيز كلور الكالسيوم، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($sig < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين. وقد يكون سبب ذلك زيادة محتوى الحبيبة من الدواء وهو ما سيتم تأكيده لاحقاً من اختبار فعالية الاحتباس.

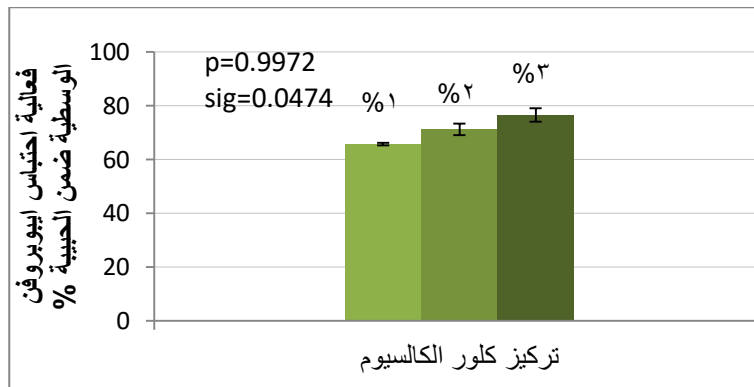
٣. ١. ٢. ٣. القطر الوسطي للحبيبات:



الشكل ٢٣: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ٢٣، ازدياد القطر الوسطي للحبيبة عند رفع تركيز كلور الكالسيوم، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين. وقد يكون سبب ذلك زيادة محتوى الحبيبة من الدواء وهو ما سيتم تأكيده لاحقاً من اختبار فعالية الاحتباس.

٣. ١. ٢. ٤. فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:

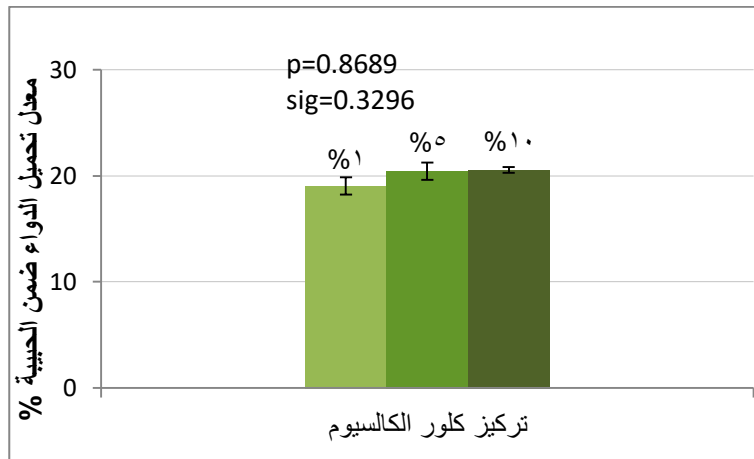


الشكل ٢٤: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ٢٤، ازدياد فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات عند رفع تركيز كلور الكالسيوم، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين. وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث

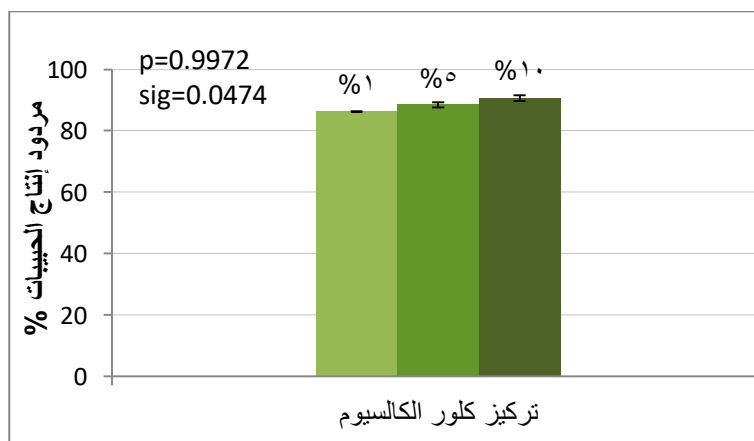
Sanchita Mandal الذي أجراه ومجموعته عام ٢٠١٠⁽¹⁸⁶⁾ وكذلك مع نتيجة بحث Kahina Benfattoum عام ٢٠١٧⁽¹⁹¹⁾.

إن رفع تركيز العامل المصالب يسبب زيادة كثافة تصالب البنية مما يعيق تسرب الدواء إلى الوسط أثناء عملية التحضير، حيث في تراكيز منخفضة تكون المسام أوسع مما يتيح تسرب الدواء من الحبيبة بشكل أكبر⁽¹⁹¹⁾.



الشكل ٢٥: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في معدل تحميل ايبوبروفن ضمن الحبيبات

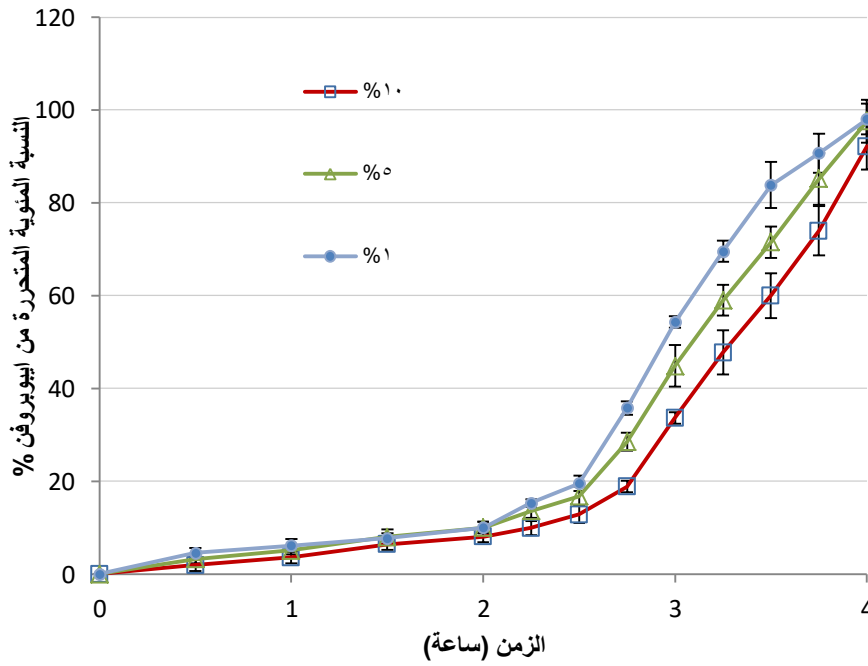
كما يتضح من خلال الشكل ٢٥ حدث ارتفاع ضئيل جداً في معدل تحميل الدواء عند رفع تركيز كلور الكالسيوم، وقد يكون ناجماً عن زيادة فعالية احتباس الدواء؛ إلا أن هذه الزيادة غير مهمة من الناحية الإحصائية كما يتضح من قيمة ($\text{sig} > 0.05$). تتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث payam khazaeli عام ٢٠٠٨⁽¹⁸³⁾.



الشكل ٢٦: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في مردود إنتاج الحبيبات

ازداد مردود إنتاج الحبيبات عند رفع تركيز العامل المصالب كما يتضح من الشكل ٢٦، وذلك نتيجة تحسين فعالية احتباس الدواء ومنع تسربه أثناء تفاعل المصالبة، وقد كانت هذه الزيادة مهمة إحصائياً كما يتضح من قيمة ($\text{sig} < 0.05$)؛ تتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث Mithlesh Sahare عام ٢٠١٢ (192).

٣. ١. ٢. ٥. معدل تحرر ايوبروفن من الحبيبات:



الشكل ٢٧: تأثير تركيز كلور الكالسيوم في معدل تحرر ايوبروفن

من خلال الشكل ٢٧ يمكن ملاحظة أن رفع تركيز كلور الكالسيوم أدى إلى إبطاء معدل تحرر الدواء، وهي نتيجة مشابهة لنتيجة بحث Sanchita Mandal عام ٢٠١٠ (186) ولبحث Kahina Benfattoum عام ٢٠١٧ (191).

تؤدي التراكيز المنخفضة من كلور الكالسيوم إلى تشكيل هلام مهلهل (غير محكم)، مما يجعل تحرر الدواء أسهل حيث لا تشكل هذه البنى حاجزاً قوياً أمام عبور الدواء، لكن مع رفع تركيز الكالسيوم تصبح بنية الهلام أكثر إحكاماً وكثافة وتصبح أبعاد المسامات ضمن شبكة الألبينات المصالبة أصغر مما يعيق حركة كل من الدواء (خروجاً) ووسط الذوبان (دخولاً) أيضاً فيبطئ معدل التحرر (160).

٣. ١. ٣. تأثير مسافة التنقيط في خواص الحبيبات المحضرة:

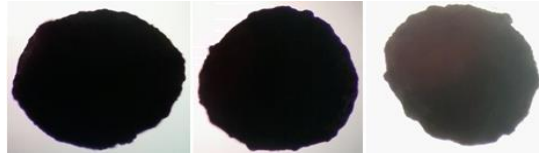
٣. ١. ٣. ١. شكل الحبيبات:

لقد كان لمسافة التنقيط أثرٌ مهمٌ في شكل الحبيبات المحضرة، حيث أخذت الحبيبات المحضرة على مسافة تنقيط ٢ سم شكل (القطرة) كما هو موضح في الشكل ٢٨ (ملحق ٣) وذلك لأن المسافة لم تكن كافية لتكوّن القطرة الجيد أثناء مرحلة سقوطها في الهواء؛ وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث ZhaoQing Li عام ٢٠١٣ إذ أنه أيضاً حصل على حبيبات غير مكتملة التكوّن وذات نتوء على سطحها عندما اختبر مسافة التنقيط نفسها (193).



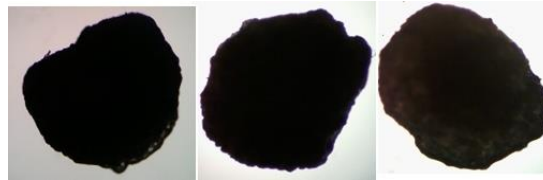
الشكل ٢٨: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٢ سم

أما عند مسافة تنقيط ٥ سم فقد كانت الحبيبات أفضل كروية وانتظاماً (الشكل ٢٩) (ملحق ٤).



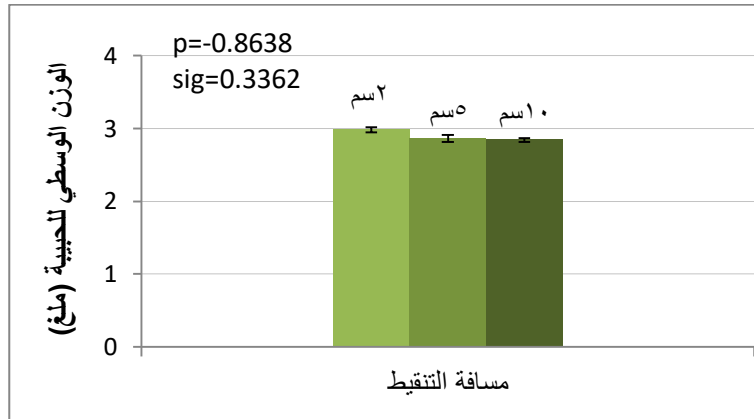
الشكل ٢٩: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٥ سم

إن إطالة مسافة التنقيط إلى ١٠ سم، سببت قوة ارتطام القطرة مع سطح كلور الكالسيوم مما جعلها أكثر تسطحاً وأقل انتظاماً كما هو موضح في الشكل ٣٠ (ملحق ٥) وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة بحث Polona Smdrel عام ٢٠٠٨ (194).



الشكل ٣٠: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ١٠ سم

٣.١.٣. وزن الحبيبات:



الشكل ٣١: تأثير مسافة التثقيط في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة

كما يتضح من الشكل ٣١؛ وكما يتبين من قيمة معامل الارتباط وقيمة sig ($0.3362 > 0.05$) لم يكن لمسافة التثقيط تأثيراً مهماً من الناحية الإحصائية في وزن الحبيبات الناتجة؛ وذلك لأنَّ المحلول البوليميري الذي تم تثقيطه هو نفسه في التجارب الثلاث.

٣.١.٣. القطر الوسطي للحبيبات:



الشكل ٣٢: تأثير مسافة التثقيط في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة

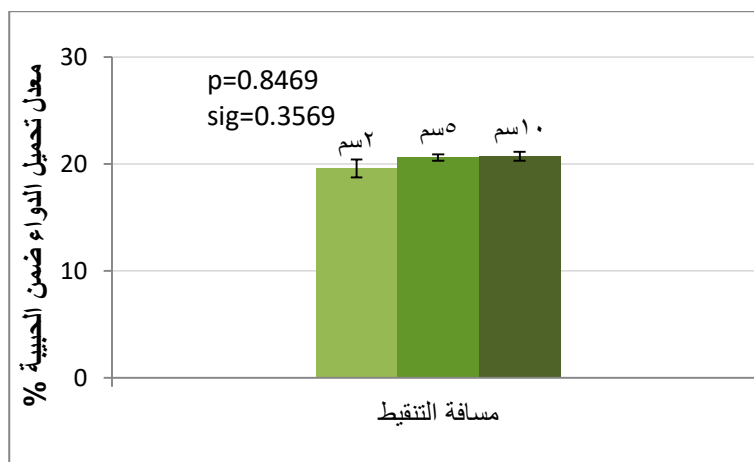
كما يبين الشكل ٣٢، تفاوت القطر الوسطي للحبيبات المحضرة على مسافات تثقيط مختلفة والسبب هو أنها أخذت أشكال مختلفة مما أدى لاختلاف أبعادها، مع عدم وجود ارتباط مهم إحصائياً فيما بين المعاملين المدروسين كما يتضح من قيمة p ومن قيمة sig ($0.5661 > 0.05$).

٣. ١. ٣. ٤. فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:



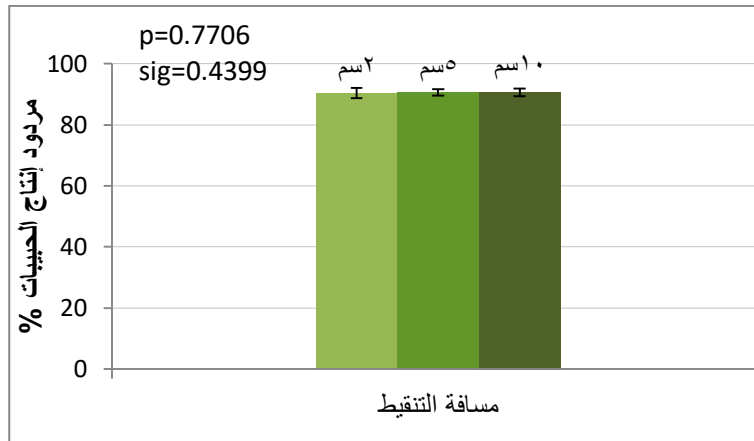
الشكل ٣٣: تأثير مسافة التنقيط في فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ٣٣ أن مسافة التنقيط لم تؤثر في فعالية احتباس الدواء، وتؤكد قيمة معامل الارتباط وقيمة sig ($0.4904 > 0.05$) عدم وجود ارتباط مهم إحصائياً بين مسافة التنقيط وفعالية الاحتباس.



الشكل ٣٤: تأثير مسافة التنقيط في معدل تحميل ايبوبروفن ضمن الحبيبات

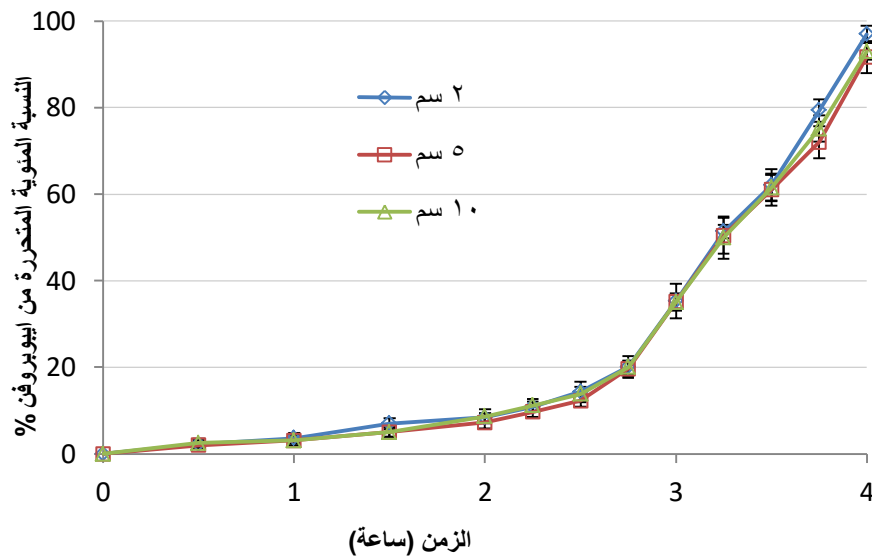
كما يتضح من خلال الشكل ٣٤، لم تؤثر مسافة التنقيط في معدل تحميل الدواء، وتؤكد قيمة معامل الارتباط وقيمة sig ($0.3569 > 0.05$) عدم وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين.



الشكل ٣٥: تأثير مسافة التلقيط في مردود إنتاج الحبيبات

كما يتضح من الشكل ٣٥، لم تؤثر مسافة التلقيط في مردود إنتاج الحبيبات.

٣. ١. ٣. ٥. معدل تحرر ايبوبروفن من الحبيبات:



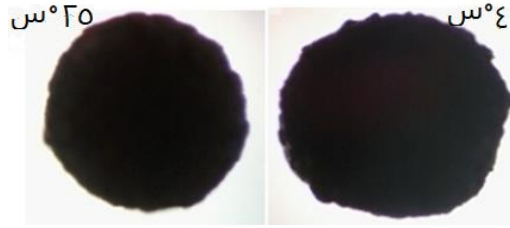
الشكل ٣٦: تأثير مسافة التلقيط في معدل تحرر ايبوبروفن

كما يوضح الشكل ٣٦، لم تؤثر مسافة التلقيط في تحرر ايبوبروفن من الحبيبات المحضرة.

٣. ١. ٤. تأثير درجة حرارة التحضير في خواص الحبيبات المحضرة:

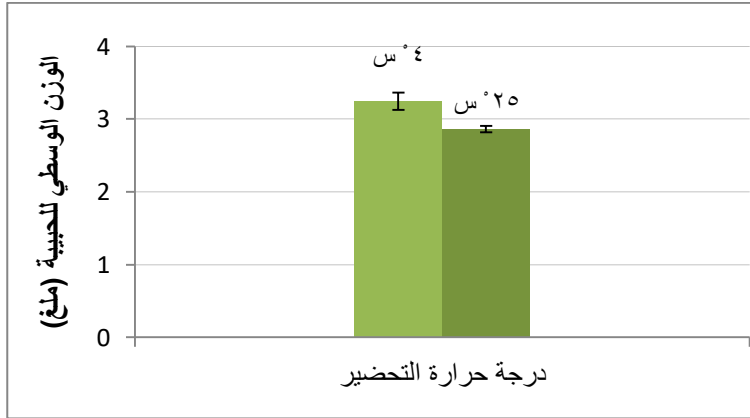
٣. ١. ٤. ١. شكل الحبيبات:

لم يكن لدرجة حرارة التحضير أثراً مهماً في شكل الحبيبات، فقد كانت جيدة الكروية والانتظام في كلا الحالتين (٤، ٢٥ °س) (الشكل ٣٧) وتتوافق هذه النتيجة مع نتيجة بحث Martina Bajerova عام ٢٠١٣ (٨٩).



الشكل ٣٧: صور مجهرية لحبيبات محضرة بدرجات حرارة مختلفة (٤، ٢٥) مئوية

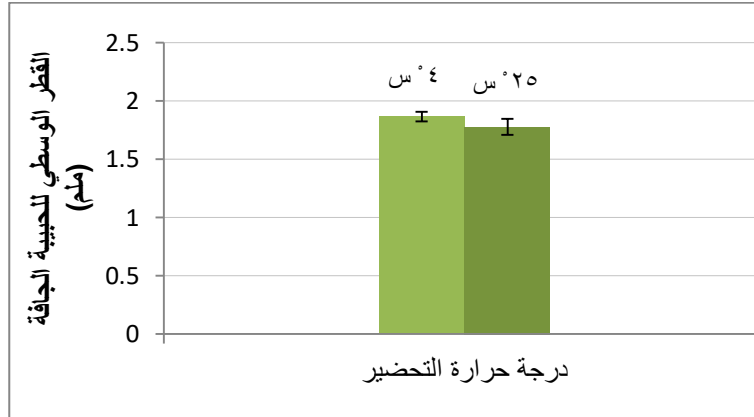
٣. ١. ٤. ٢. وزن الحبيبات:



الشكل ٣٨: تأثير درجة حرارة التحضير في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة

كما يتبين من الشكل ٣٨، ازداد وزن الحبيبة عند خفض درجة حرارة التحضير؛ إن خفض درجة حرارة المحلول البوليميري يسبب ازدياد لزوجته، مما يعني تشكل قطرات أكبر حجماً أثناء التقيط وبالتالي تنتج حبيبات أعلى وزناً، إضافة إلى ازدياد محتواها من الدواء مما يسهم أيضاً في رفع وزن الحبيبة وهو ما سيتم تأكيده لاحقاً من خلال اختبار فعالية الاحتباس.

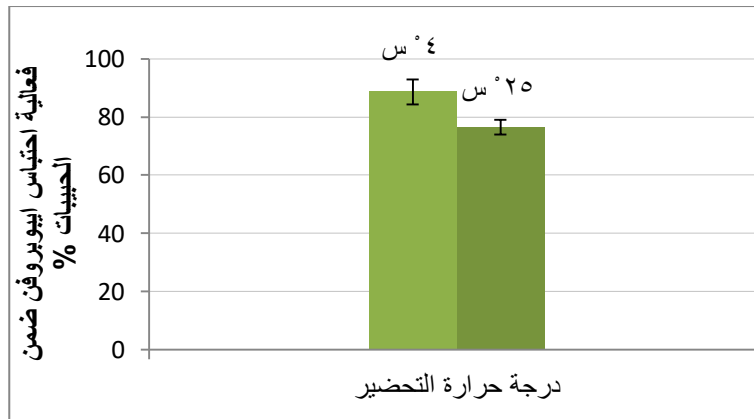
٣. ١. ٤. ٣. القطر الوسطي للحبيبات:



الشكل ٣٩: تأثير درجة حرارة التحضير في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة

يمكن أن نلاحظ من الشكل ٣٩ ازدياد حجم الحبيبة في درجة ٤ مئوية والذي نتج عن ازدياد لزوجة المحلول البوليميري نتيجة خفض درجة حرارته كما سلف ذكره.

٣. ١. ٤. ٤. فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:



الشكل ٤٠: تأثير درجة حرارة التحضير في فعالية احتباس ايبوبروفن ضمن الحبيبات المحضرة

إن خفض درجة حرارة التحضير سبب تحسين فعالية احتباس الدواء (الشكل ٤٠)، وذلك لأن خفض درجة الحرارة يؤدي لخفض انحلالية الدواء وبالتالي إعاقته تسربه من الحبيبة أثناء تفاعل المصالبة من ناحية، وبسبب لزوجة القطرة العالية من ناحية أخرى مما يعيق هذه الحركة بشكل إضافي؛ وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث martina bajarova ومجموعتها عام ٢٠١٣ (89).



الشكل ٤١: تأثير درجة حرارة التحضير في معدل تحميل ايبوبروفن ضمن الحبيبات

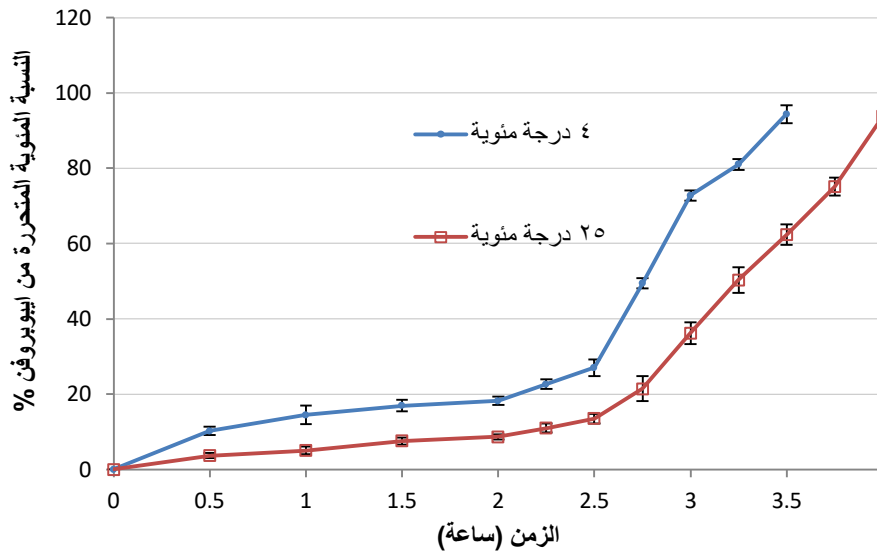
كما يتضح من خلال الشكل ٤١، لم تؤثر درجة حرارة التحضير في معدل تحميل الدواء، إذ أنّ الزيادة في وزن الحبيبة الناتجة عن زيادة لزوجة المحلول بالتبريد قد ترافقت مع زيادة في محتوى الدواء فبقي معدل التحميل ثابتاً.



الشكل ٤٢: تأثير درجة حرارة التحضير في مردود إنتاج الحبيبات

لقد سبب خفض درجة الحرارة تحسناً في مردود إنتاج الحبيبات كما يتضح من الشكل ٤٢ نتيجة انخفاض انحلالية مجمل المواد مما أعاق هدرها ضمن وسط المصالبة.

٣. ١. ٤. ٥. معدل تحرر ايبوبروفن من الحبيبات:



الشكل ٤٣: تأثير درجة حرارة التحضير في معدل تحرر ايبوبروفن

كما يوضح الشكل ٤٣، تحرر ايبوبروفن بمعدل أبطأ من الحبيبات المحضرة بدرجة حرارة ٢٥° مئوية. إن خفض درجة الحرارة يسبب انخفاض حركية شوارد الكالسيوم في المحلول أثناء عملية تحضير الحبيبات، وتصبح عملية تهلم القطرات أبطأ⁽¹⁰²⁾، ليصبح بالنتيجة زمن ٢٠ دقيقة غير كافٍ لمصالبة مناسبة بنفس المقدار الحاصل في درجة حرارة ٢٥° مئوية. أي أن الحبيبات المحضرة في درجة حرارة أعلى كانت أكثر تصالباً لذلك حررت الدواء بمعدل أبطأ وتدرّكت بعد فترة زمنية أطول.

وقد أثّرت درجة حرارة التحضير أيضاً في تحرر الدواء في الوسط المعدي (الشكل ٤٣) حيث أن ضعف تصالب البنية المحضرة في درجة حرارة منخفضة سبّب ارتفاع نسبة الدواء المتحررة في الوسط الحمضي (~٢٠%) مقارنةً مع الصيغة الثانية المحضرة بدرجة حرارة ٢٥° مئوية (~١٠%)، وهو أمر غير مناسب في حالة التحرر الآجل.

٣. ١. ٥. الاستنتاجات:

تم بنتيجة هذا القسم من البحث تحضير حبيبات ألجينات كالسيوم محملة بدواء ايوبروفن؛ وقد لوحظ من خلال تجارب ضبط الصيغة أن رفع تركيز كل من ألجينات الصوديوم وكلور الكالسيوم أدى إلى زيادة وزن وحجم الحبيبات الناتجة وزيادة فعالية احتباس ايوبروفن ضمنها وأثر في معدل تحميل الدواء وفي مردود الإنتاج، إضافة إلى إبطائه من معدل تحرر الدواء في الوسط المعوي.

أثر تركيز ألجينات الصوديوم في شكل الحبيبات الناتجة حيث كانت أكثر انتظاماً وكرويةً مع رفع تركيز الألجينات إلى ٣%، في حين لم يكن لتركيز كلور الكالسيوم تأثيراً في الشكل.

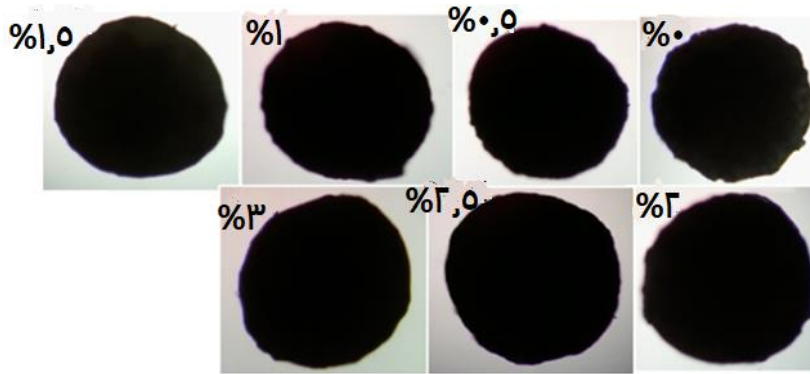
أما بالنسبة لشروط التحضير، فقد لوحظ عدم تأثير مسافة التنقيط في أي من الخواص المدروسة باستثناء شكل الحبيبات وبالنسبة لأبعادها، حيث أخذت الحبيبات المحضرة على مسافة تنقيط (٢سم) شكل قطرة (أي لها ذيل)، وكانت كروية عند مسافة تنقيط (٥سم)، ومسطحة عند مسافة تنقيط (١٠سم).

أما درجة حرارة التحضير، فقد أدى خفضها إلى زيادة حجم الحبيبة وزيادة وزنها وإلى تحسين احتباس الدواء ضمنها وتحسين مردود إنتاج الحبيبات، ولكنه بالمقابل سرّع من معدل تحرر الدواء من تلك الحبيبات، وخاصة في الوسط الحمضي.

تم التوصل في نهاية هذا القسم إلى اصطفاء الصيغة (ألجينات صوديوم ٣%، كلور كالسيوم ١٠%، مسافة تنقيط ٥سم، درجة حرارة تحضير ٢٥ درجة مئوية) وذلك لأنها الصيغة المثلى لحبيبات ألجينات الكالسيوم ذات التحرر الآجل كما تبين من نتائج اختبارات ضبط ومراقبة جودة الحبيبات المحضرة.

٣. ٢. القسم الثاني: دراسة تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في خواص الحبيبات الناتجة:

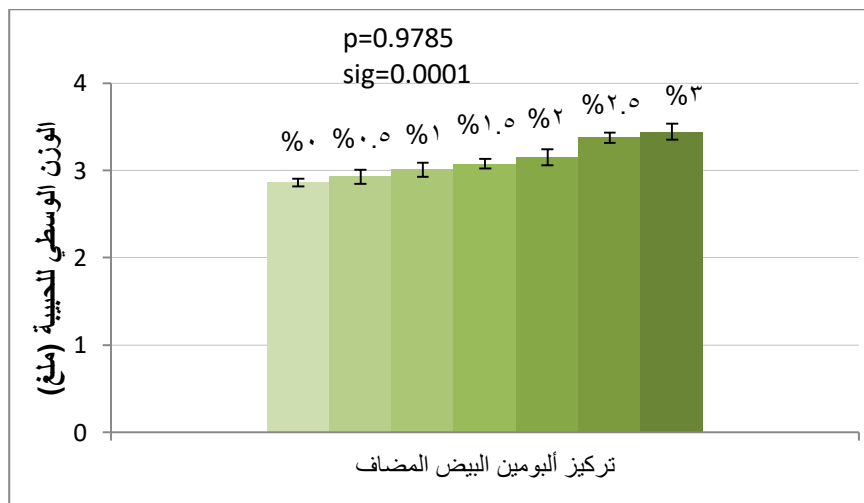
٣. ٢. ١. شكل الحبيبات:



الشكل ٤٤: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام تراكيز مختلفة من ألبومين البيض (٠، ٠،٥، ١، ١،٥، ٢، ٢،٥، ٣٪) مضافة للصيغة الصيدلانية الأساسية لتحضير الحبيبات

اتسمت الحبيبات جميعها بكرويتها وانتظامها ولم يكن لتركيز ألبومين البيض المضاف أثراً مهماً في شكل الحبيبات المحضرة (الشكل ٤٤).

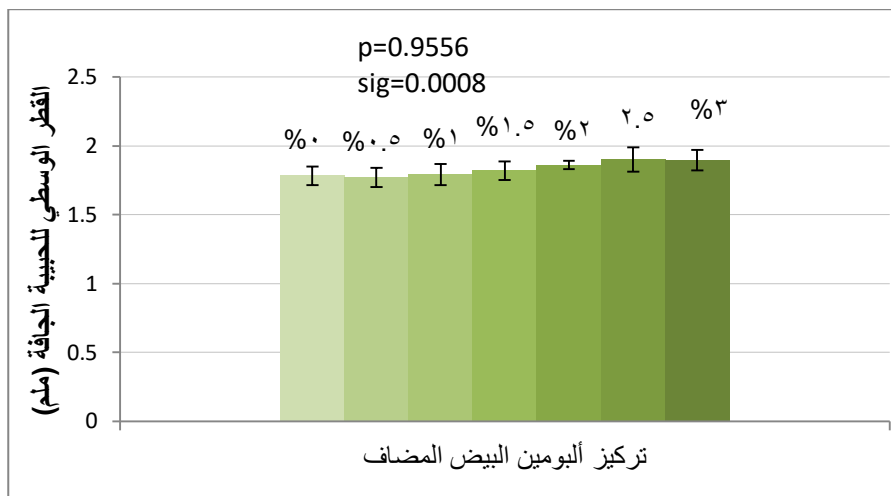
٣. ٢. ٢. الوزن الوسطي:



الشكل ٤٥: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ٤٥، ازدياد وزن الحبيبة عند رفع تركيز ألبومين البيض، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين، والذي نتج عن زيادة لزوجة المحلول البوليميري المعد للتقريب مما يسبب تشكل قطرات أكبر حجماً وأكثر كثافة إضافة إلى زيادة فعالية الاحتباس كما سيتم تأكيده لاحقاً من اختبارات فعالية الاحتباس.

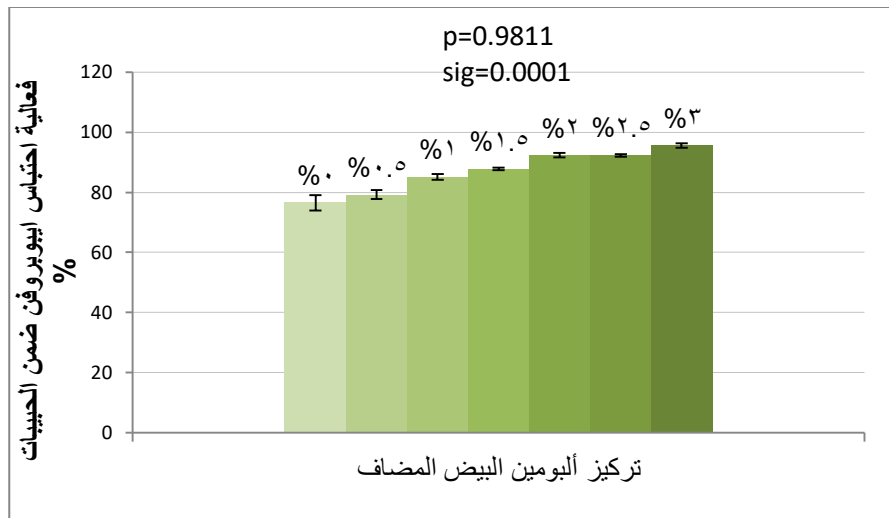
٣.٢.٣. القطر الوسطي:



الشكل ٤٦: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في القطر الوسطي للحبيبات الجافة المحضرة

نلاحظ من خلال الشكل ٤٦، ازدياد القطر الوسطي للحبيبة عند رفع تركيز ألبومين البيض، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين؛ والذي يمكن عزوه إلى زيادة لزوجة المحلول وبالتالي تشكل قطرات أكبر عند رفع تركيز البوليمير⁽¹⁹⁵⁾ كما سبق ذكره؛ إضافة إلى إمكانية زيادة محتوى الحبيبة من الدواء (الذي سيدرس لاحقاً في اختبار فعالية الاحتباس). وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث D. S. Aniesrani Delfiya الذي أجراه ومجموعته عام ٢٠١٦ على حبيبات ألبومين بيض حاوية على كركمين⁽¹⁸⁷⁾ وكذلك مع نتيجة بحث Rashmi Boppana ومجموعته عام ٢٠١٠ الذي أجراه على حبيبات كربوكسي ميتيل سللوز مع ألبومين بيض محملة بدواء سيمفاستاتين⁽¹⁹⁵⁾ ومع نتيجة بحث Mohsen A. Bayomi عام ٢٠٠٤ (حبيبات ألبومين بيض مع كيتوزان محملة بدواء اندوميتاسين)⁽¹⁹⁶⁾.

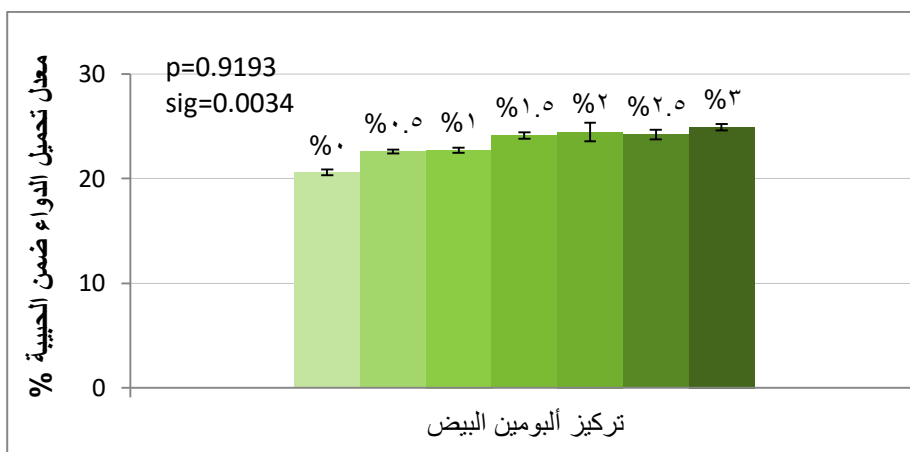
٣. ٢. ٤. فعالية احتباس ايوبروفن ضمن الحبيبات ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:



الشكل ٤٧: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في فعالية احتباس ايوبروفن ضمن الحبيبات

نلاحظ من خلال الشكل ٤٧، ازدياد فعالية احتباس ايوبروفن ضمن الحبيبات عند رفع تركيز ألبومين البيض، وتؤكد الدراسة الإحصائية من خلال قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً بين المعاملين؛ تتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث Sougata Jana ومجموعته عام ٢٠١٤ حيث تضمن هذا البحث تحضير حبيبات كيتوزان مع ألبومين بيض لدواء اسيكولوفيناك⁽¹⁹⁷⁾ ومع نتيجة بحث Mohsen A. Bayomi عام ٢٠٠٤ (حبيبات ألبومين بيض مع كيتوزان محملة بدواء اندوميتاسين)⁽¹⁹⁶⁾.

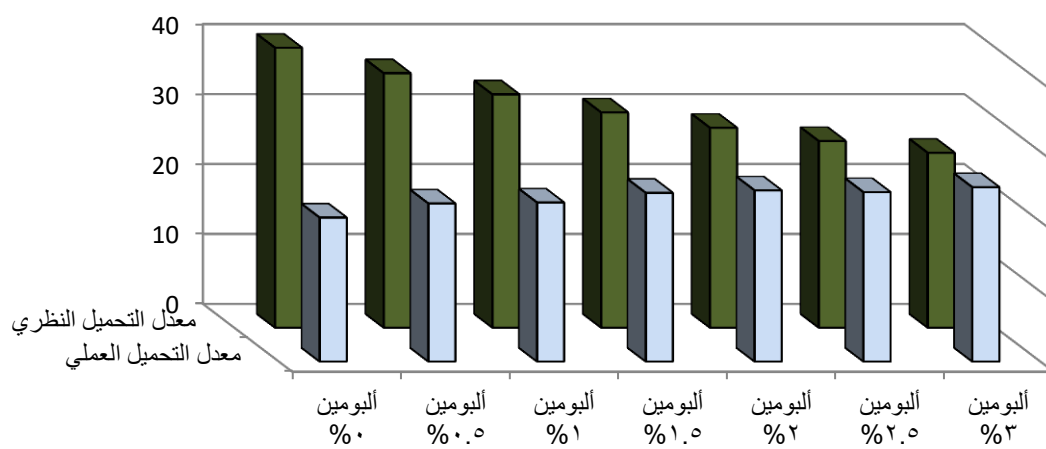
إن رفع تركيز البوليمير في الطور المائي يسبب زيادة لزوجة المحلول المتشكل، مما يعيق عملية نقل الكتلة، أي تصبح عملية انتشار الدواء إلى الوسط الخارجي (أثناء النقسية الإضافية خلال عملية تحضير الحبيبات) أبطأ، مما يفضي إلى بقاء الدواء محتجزاً ضمن الحبيبة وتحسين فعالية احتباسه⁽¹⁸⁷⁾.



الشكل ٤٨: تأثير تركيز ألبومين البيض في معدل تحميل ايوبروفن ضمن الحبيبات

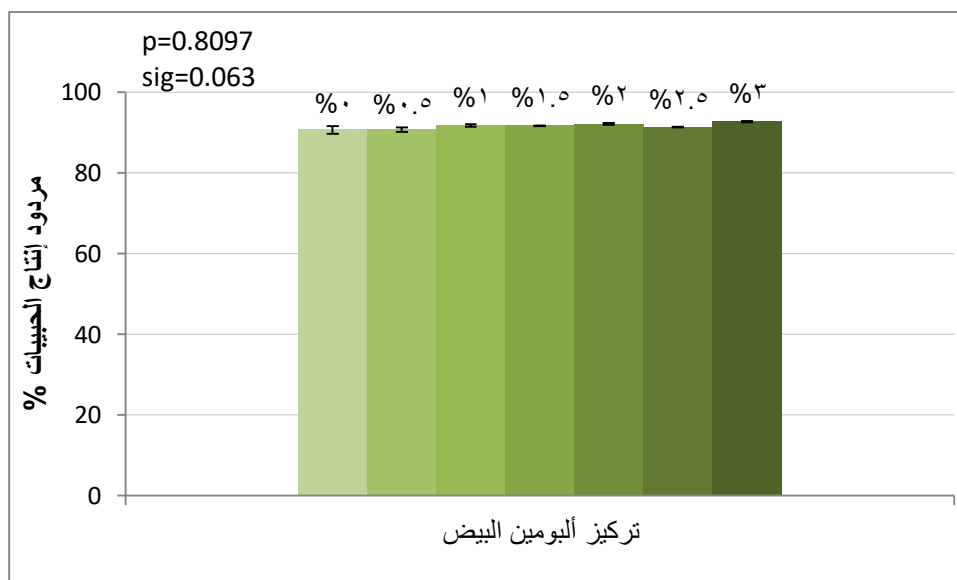
كما يتضح من خلال الشكل ٤٨ حدث ارتفاع في معدل تحميل الدواء عند رفع تركيز ألبومين البيض، وتبين قيمة معامل الارتباط ($p \approx 1$) وقيمة ($\text{sig} < 0.05$) وجود ارتباط مهم إحصائياً ما بين المعاملين. وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة بحث Jillian Jin Lyn Heng عام ٢٠١٨ حيث ازداد أيضاً معدل تحميل الدواء عند مزج ألجينات الصوديوم مع مادة Ispaghula⁽¹⁹⁸⁾ وكذلك مع نتيجة بحث Maha A. Hassan عام ٢٠١٤ حيث كان معدل تحميل الدواء منخفضاً عند استخدام الألجينات لوحدها وارتفع مع إضافة بوليميرات أخرى⁽¹⁹⁹⁾.

بما أنه قد تمت زيادة تركيز البوليمير ضمن الصيغة من دون زيادة تركيز الدواء لذلك ينبغي نظرياً أن ينخفض معدل تحميل الدواء، لكن عملياً نجد أن معدل تحميل الدواء قد ارتفع (كما يوضح الشكل ٤٩)؛ مما يوحي بحدوث ازدياد في احتباس الدواء على قدر مهم انعكس على معدل التحميل و/أو أن هذا الارتفاع قد يكون ناتج عن حدوث هدر في ألبومين البيض أثناء عملية التحضير حيث يمكن أن يُفسّر هذا الضياع في ألبومين البيض بانحلاله العالية ضمن الوسط المائي /وسط كلور الكالسيوم/ مما قد يجعل ألبومين البيض الموجود على سطح القطرة ينتشر فور سقوطها إلى وسط المصالبة، أما بالنسبة لألبومين البيض البعيد عن السطح فسوف يحتجز بداخل الحبيبة بفعل تهلم الألجينات وسيتفاعل مع أيونات الكالسيوم جاعلاً المسامات ضمن الحبيبة أضيق مما يزيد فعالية احتباس الدواء (الزيادة في وزن الحبيبة إذا كانت ناتجة بالدرجة الأكبر عن زيادة محتواها من الدواء).



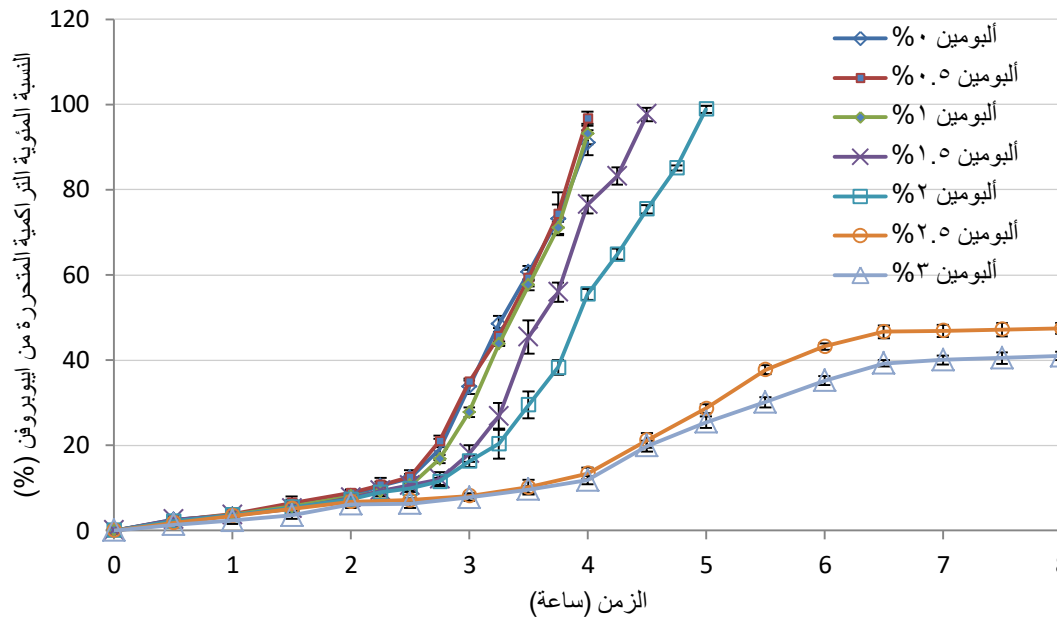
الشكل ٤٩: تغير كل من معدل تخصيل الدواء العملي والنظري بتغير تركيز ألبومين البيض.

أما بالنسبة لمردود إنتاج الحبيبات، فكما يتضح من الشكل ٥٠، لم يكن لتركيز ألبومين البيض تأثيراً مهماً من الناحية الإحصائية في مردود إنتاج الحبيبات.



الشكل ٥٠: تأثير تركيز ألبومين البيض في مردود إنتاج الحبيبات

٣. ٢. ٥. معدل التحرر:



الشكل ٥١: تأثير تركيز ألبومين البيض المضاف إلى الصيغة الصيدلانية في معدل تحرر ايبوبروفن من الحبيبات

نلاحظ من خلال الشكل ٥١، أن الحبيبات الحاوية على ألبومين البيض بتركيزات منخفضة (٠.٥، ١%) كانت مشابهة جداً في سلوك تحريرها للدواء لحبيبات الألبومينات المحضرة من دون إضافة ألبومين بيض، وقد تأكلت وانحلت بشكل كامل خلال مدة ساعتين من وجودها في الوسط القلوي، لكن عند رفع تركيز ألبومين البيض إلى (١.٥، ٢%) انعكس ذلك بشكل واضح على معدل تحرر ايبوبروفن حيث انخفض، وقاومت الحبيبات لفترة زمنية أطول تقدر بـ (٠.٥، ١) ساعة إضافية، على التوالي. وعند رفع تركيز ألبومين البيض مجدداً إلى (٢.٥، ٣%) بات تحرر ايبوبروفن أكثر ببطء على نحوٍ مميز، وكان مجمل النسبة المتحررة من الدواء بعد ٨ ساعات (٤٧، ٤١%) فقط على التوالي.

إن رفع تركيز ألبومين البيض مكن الحبيبات من الحفاظ على بنيتها لفترة زمنية أطول وكان تحرر الدواء يحدث في كل مرة بمعدل أبطأ، وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة بحث Rashmi Boppana ومجموعته عام ٢٠١٠ على حبيبات (كربوكسي ميتيل سللوز + ألبومين البيض محملة بدواء سيفمفاساتين) (١٩٥) ومع نتيجة بحث Mohsen A. Bayomi عام ٢٠٠٤ (حبيبات ألبومين بيض + كيتوزان محملة بدواء اندوميتاسين) (١٩٦). والسبب هو أن استخدام بوليمير إضافي يسبب زيادة لزوجة المحلول البوليميري وازدياد كثافة بنية الحبيبة المشكّلة

وتتناقص أبعاد المسامات فيها وزيادة مقاومتها لاختراق وسط الذوبان، علماً أن الأبحاث تشير إلى أن ألبومين البيض يتفاعل مع أيونات الكالسيوم أيضاً ويشكّل معها معقداً قوياً إذ يمتلك هذا البروتين في درجة باهاء معتدلة عدداً كبيراً من مجموعات الكربوكسيل المشحونة سلباً والتي تتداخل مع أيونات الكالسيوم (200) (201) وهذا بدوره يدعم النتيجة التي تم الحصول عليها. إضافة إلى أن ازدياد حجم الحبيبة عند رفع تركيز ألبومين البيض من شأنه أيضاً أن يقلل من المساحة السطحية لمجموع الحبيبات مما يبطئ معدل تحرر الدواء (196) ولاسيما أن المسافة التي سيقطعها الدواء وصولاً إلى الخارج ستطول أيضاً.

٣. ٢. ٦. الاستنتاجات:

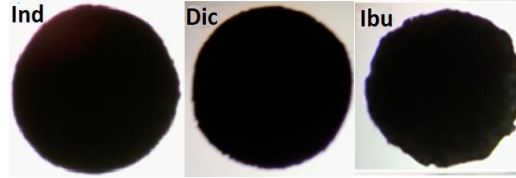
تم بنتيجة هذا القسم من البحث تحضير حبيبات (ألجينات كالسيوم مع ألبومين بيض) محملة بدواء ايبوبروفن؛ وقد لوحظ من خلال تجارب ضبط الصيغة أن رفع تركيز ألبومين البيض أدى إلى زيادة وزن وحجم الحبيبات الناتجة وزيادة فعالية احتباس ايبوبروفن ضمنها، ورفع معدل تحميل الدواء دون التأثير بشكل مهم في مرود الإنتاج، إضافة إلى إبطائه من معدل تحرر الدواء.

لم يؤثر تركيز ألبومين البيض المضاف في شكل الحبيبات الناتجة حيث أنها بقيت كروية وجيدة الانتظام.

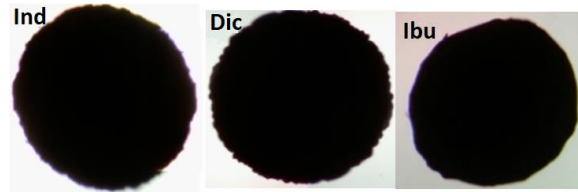
تم التوصل في نهاية هذا القسم إلى اصطفاء الصيغة (ألبومين بيض ٣%) وذلك لأنها الصيغة الأمثل من ناحية تحسين فعالية احتباس الدواء كما أنها الأفضل من ناحية إطالة زمن تحرر الدواء وذلك بهدف الحصول على شكل جرعي مديد وأجل التحرر معاً.

٣.٣. القسم الثالث: دراسة تأثير تغيير النموذج الدوائي في خواص الحبيبات الناتجة:

٣.٣.١. شكل الحبيبات:



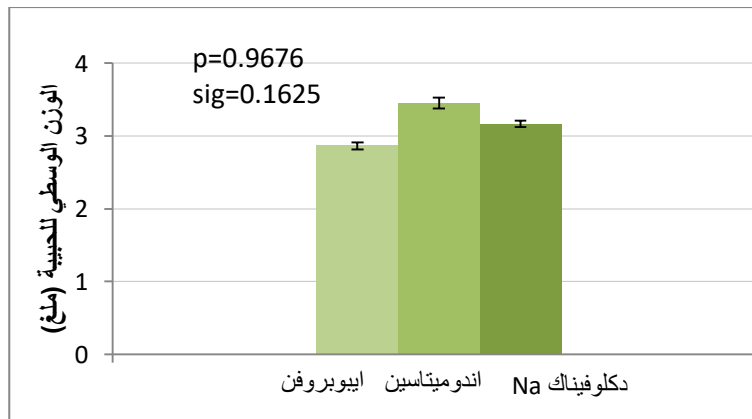
الشكل ٥٢: صور مجهرية لحبيبات حاوية على ايبوبروفن، دكلوفيناك الصوديوم، اندوميتاسين ومحضرة من دون إضافة ألبومين البيض



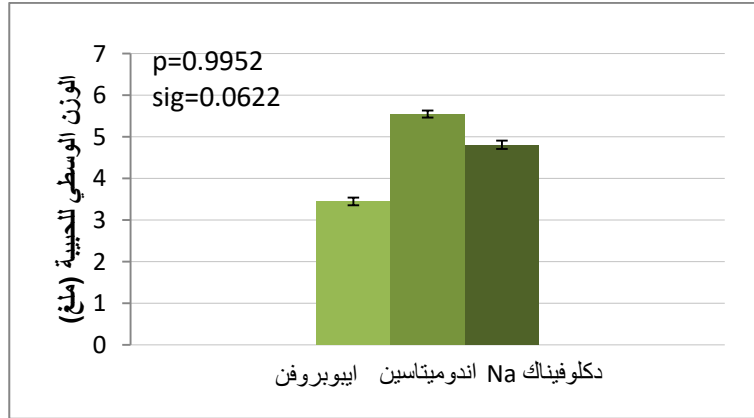
الشكل ٥٣: صور مجهرية لحبيبات حاوية على ايبوبروفن، دكلوفيناك الصوديوم، اندوميتاسين ومحضرة بإضافة ألبومين البيض ٣%

اتسمت الحبيبات جميعها بكرويتها وانتظامها، ولم تكن هناك فروق مميزة فيما بينها عند تغيير النموذج الدوائي المختبر سواءً قبل إضافة ألبومين البيض أو بعد إضافته (الشكل ٥٢، الشكل ٥٣).

٣.٣.٢. الوزن الوسطي:



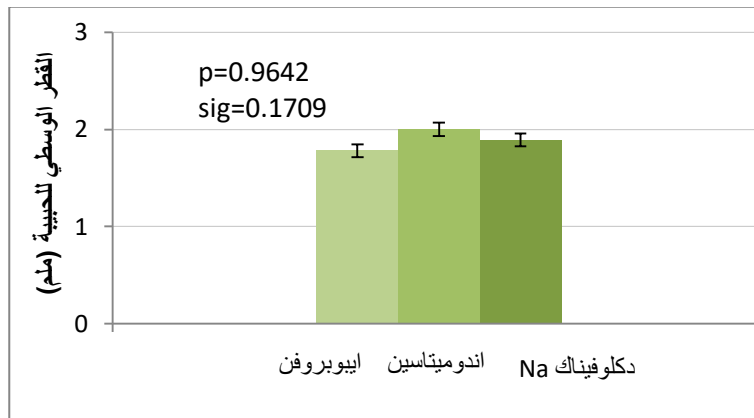
الشكل ٥٤: تأثير تغيير النموذج الدوائي في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبومين البيض



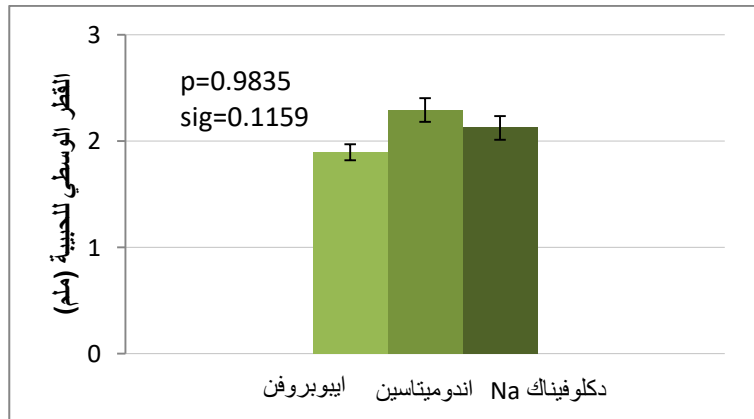
الشكل ٥٥: تأثير تغيير النموذج الدوائي في الوزن الوسطي للحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبومين البيض ٣%

كما يتضح من الشكلين (الشكل ٥٤، الشكل ٥٥)، كان هناك اختلاف في وزن الحبيبات المحضرة باستخدام نماذج دوائية مختلفة وقد لوحظ أن أعلاها وزناً هي تلك المحملة باندومييتاسين، يليها دكلوفيناك الصوديوم في حين كانت المحملة بايبوبروفن أقلها وزناً، وكما هو معلوم فإن الوزن الجزيئي لاندومييتاسين هو أكبرها يليه دكلوفيناك الصوديوم، مما قد يوحي بإمكانية وجود ارتباط ما بين الوزن الجزيئي للدواء المحمل ووزن الحبيبة الناتجة، لكن وبعد دراسة أهمية هذا الارتباط إحصائياً وكما يتبين من قيم ($\text{sig} > 0.05$) لم يكن هذا الارتباط ذا أهمية إحصائية، ولذلك لتقارب الأوزان الجزيئية للأدوية المختبرة، مما يوضح عدم أهمية هذه الفروق من الناحية الإحصائية.

٣.٣.٣. القطر الوسطي:



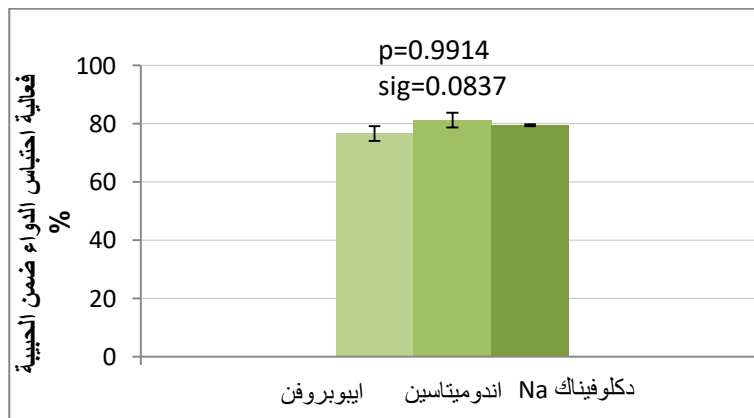
الشكل ٥٦: تأثير تغيير النموذج الدوائي في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبومين البيض



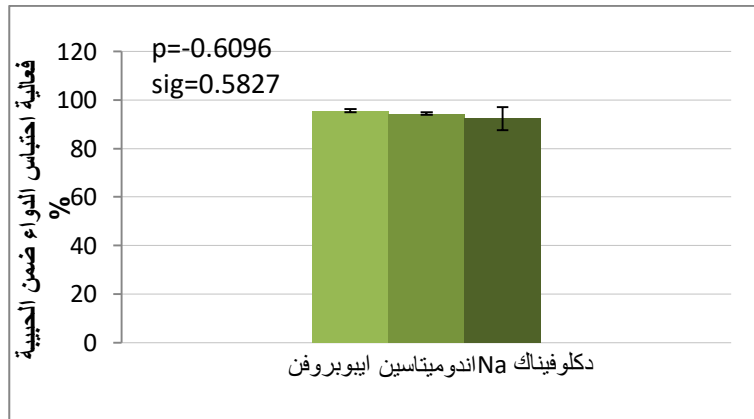
الشكل ٥٧: تأثير تغيير النموذج الدوائي في القطر الوسطي للحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبيومين البيض ٣%

يبين الشكلان (الشكل ٥٦، الشكل ٥٧) وجود اختلاف في أبعاد الحبيبات المحضرة باستخدام نماذج دوائية مختلفة، وقد أوضحت الفروق بإمكانية وجود ارتباط ما بين الوزن الجزيئي للدواء المحمل وقطر الحبيبة الناتجة، لكن بعد دراسة أهمية هذا الارتباط إحصائياً وكما يتضح من قيم ($\text{sig} > 0.05$) لم يكن هذا الارتباط مهماً إحصائياً مما يبين عدم وجود اختلاف مهم من الناحية الإحصائية.

٣.٤. فعالية احتباس الدواء ضمن الحبيبات ومعدل تحميله ومردود إنتاج الحبيبات:

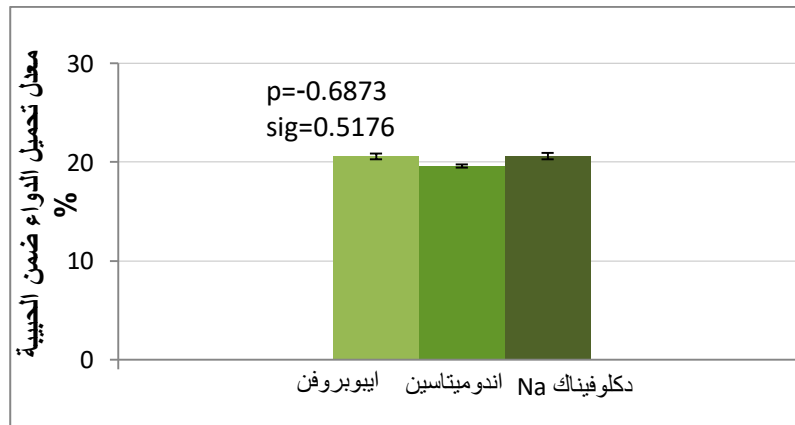


الشكل ٥٨: تأثير تغيير النموذج الدوائي في فعالية الاحتباس ضمن الحبيبات المحضرة من دون إضافة ألبيومين البيض

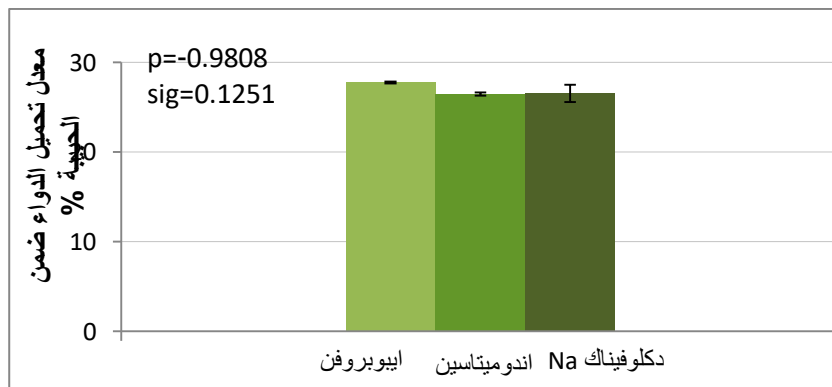


الشكل ٥٩: تأثير تغيير النموذج الدوائي في فعالية الاحتباس ضمن الحبيبات المحضرة بعد إضافة ألبومين البيض ٣%

كما يتضح من الشكلين (الشكل ٥٨، الشكل ٥٩)، لم تكن هناك فروق مهمة إحصائياً في فعالية احتباس الأدوية الثلاثة ضمن حبيبات ألجينات (من دون ألبومين بيض) أو ضمن حبيبات (ألجينات + ألبومين بيض) على حدٍ سواء؛ وذلك لتقارب خواص الأدوية المدروسة (الوزن الجزيئي، الانحلالية، ثابت ترافق الحمض...).

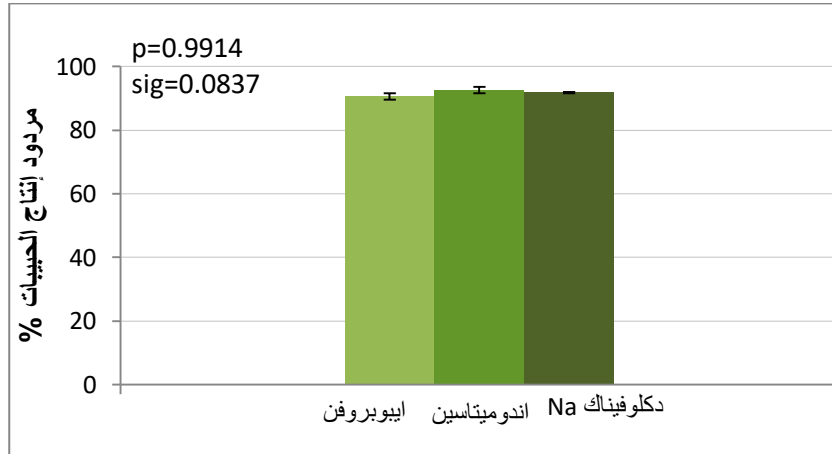


الشكل ٦٠: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل تحميل الدواء ضمن الحبيبات قبل إضافة ألبومين البيض

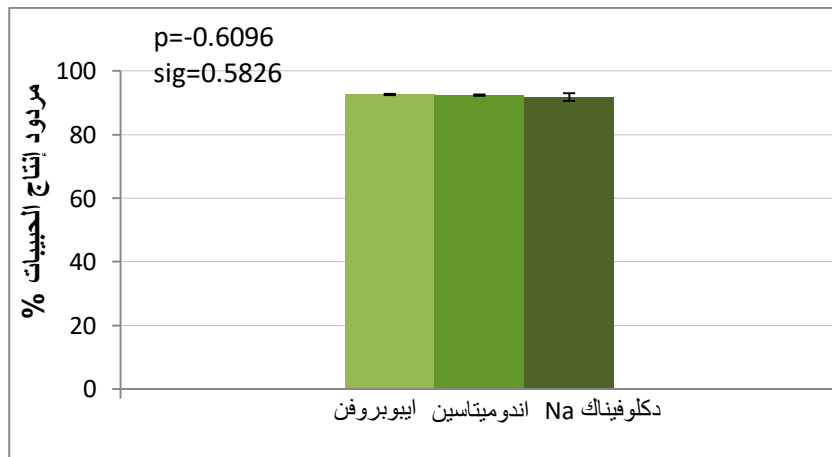


الشكل ٦١: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل تحميل الدواء ضمن الحبيبات بعد إضافة ألبومين البيض

كما يتضح من الشكلين (الشكل ٦٠، الشكل ٦١)، لم تكن هناك فروق مهمة إحصائياً في معدل تحميل الأدوية الثلاثة ضمن حبيبات ألجينات (من دون ألبومين بيض) أو ضمن حبيبات (ألجينات + ألبومين بيض) على حدٍ سواء؛ وذلك لتقارب الخواص الفيزيائية للأدوية المدروسة.



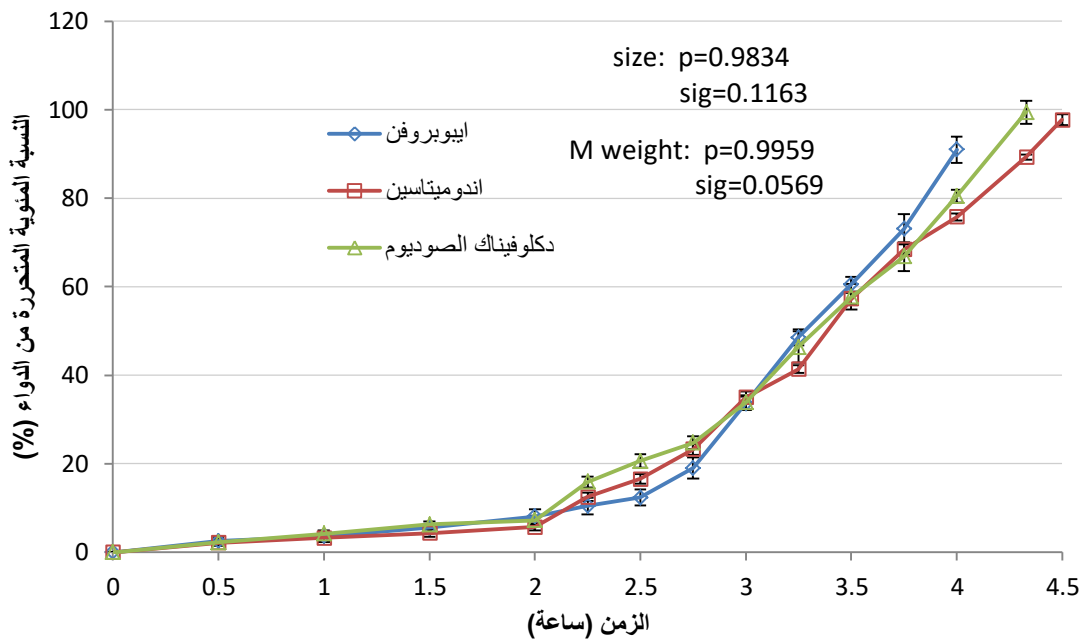
الشكل ٦٢: تأثير تغيير النموذج الدوائي في مردود إنتاج الحبيبات قبل إضافة ألبومين البيض



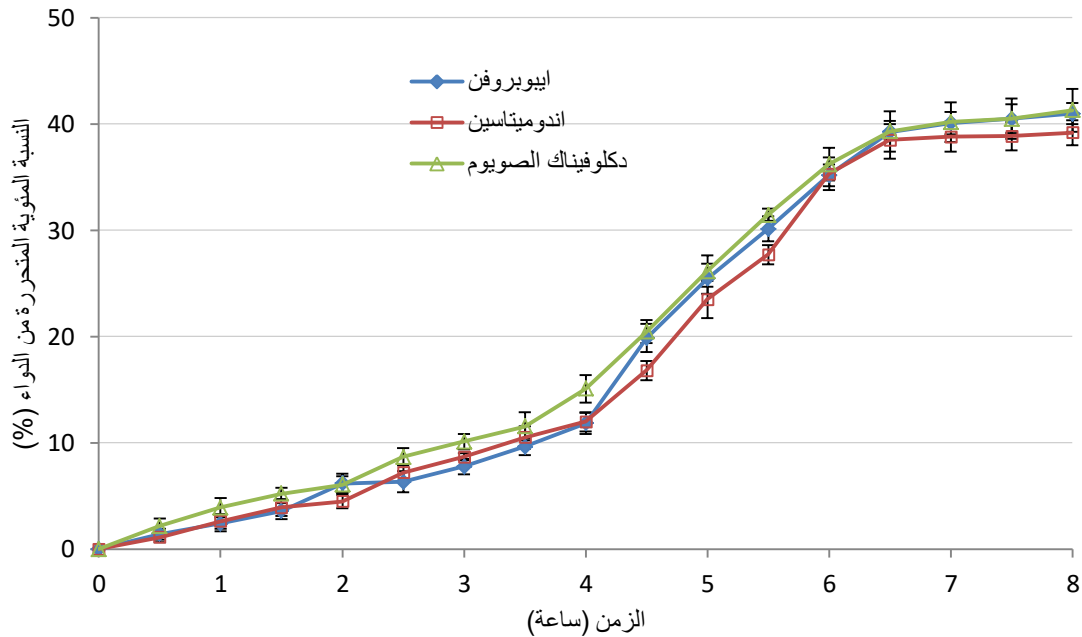
الشكل ٦٣: تأثير تغيير النموذج الدوائي في مردود إنتاج الحبيبات بعد إضافة ألبومين البيض

كما يتضح من الشكلين (الشكل ٦٢، الشكل ٦٣) لم يؤثر تغيير النموذج الدوائي في مردود إنتاج الحبيبات.

٣. ٣. ٥. معدل التحرر:



الشكل ٦٤: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل التحرر من الحبيبات المحصورة من دون إضافة ألبومين البيض



الشكل ٦٥: تأثير تغيير النموذج الدوائي في معدل تحرر الدواء من الحبيبات المحصورة بعد إضافة ألبومين البيض ٣%

كما يتضح من الأشكال (الشكل ٦٤، الشكل ٦٥)، تشابه مرسوم التحرر للأدوية الثلاثة المختبرة إلى درجة كبيرة والسبب الأساسي لذلك هو تشابه الخواص الفيزيوكيميائية للأدوية وخاصة من

ناحية ضعف الانحلالية في الوسط المائي. وكما يوضح الشكل ٦٤ ونتيجة معرفة الزمن اللازم لانحلال الحبيبة بشكل كامل؛ تمت دراسة أهمية الارتباط إحصائياً ما بين هذا الزمن وكل من (الوزن الجزيئي للدواء المحمّل) و (قطر الحبيبة الناتج) فتبين عدم وجود ارتباط مهم إحصائياً مع أي منهما.

تتوافق هذه النتائج مع نتيجة بحث Raluca Petronela Dumitriu المجري عام ٢٠٠٩ على حبيبات (ألجينات/ن-ايزوبروبيل أكريل أميد) حيث تمت دراسة تحرر نموذجين دوائيين مختلفين كيميائياً لكنهما متشابهان في الانحلالية وهما تيوفللين وباراسيتامول فنتجت مرتسمات تحرر متقاربة لكلا الدوائين⁽⁹⁴⁾، وتؤكد نتيجة بحث Kwabena Ofori-Kwakye عام ٢٠١٥ أيضاً أهمية وجود فروق في الانحلالية على مرتسمات التحرر حيث تم في ذلك البحث تحضير مضغوطات باستخدام مزيج بوليميرات (صمغ الكاشيو، صمغ الكزانتان، وهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز) ثم تمت دراسة تحرر نموذجين دوائيين مختلفين بالانحلالية وهما دكلوفيناك الصوديوم (ضعيف الانحلالية في الماء) ومتفورمين (عالي الانحلالية في الماء) ف لوحظ أن المضغوطات الحاوية على دكلوفيناك الصوديوم استمرت بتحريره على مدى ٢٤ ساعة في حين لم تتجاوز تلك الحاوية على متفورمين ١٢ ساعة⁽²⁰²⁾. إذاً عند تماثل مكونات الحامل البوليميري فإن انحلالية الدواء هي المتحكم الرئيسي بمرتسم التحرر الناتج.

٣.٦. الاستنتاجات:

لقد تم بنتيجة هذا القسم التأكد من تشابه خواص الحبيبات المحضّرة باستخدام نماذج دوائية ذات خواص فيزيكيميائية متشابهة (pka ، الانحلالية، الوزن الجزيئي،....) إضافةً إلى إمكانية تطبيق نظام الإيتاء المطوّر (مزيج ألجينات صوديوم- ألبومين بيض) على نطاق أوسع من المجموعات الدوائية ولاسيما أن الكثير من الأدوية تتمتع بانحلالية مائية ضعيفة وهو ما يمكن الاستفادة منه في تحسين نظم تجريعها مما ينعكس إيجاباً على مطاوعة المريض للعلاج.

٣. ٤. القسم الرابع: دراسة حركية تحرر النماذج الدوائية وثباتيتها ضمن الصيغ الصيدلانية الفضلى:

٣. ٤. ١. حرائك التحرر:

٣. ٤. ١. ١. حرائك تحرر ايبوبروفن:

بعد تطبيق نتائج معدل تحرر ايبوبروفن ضمن المعادلات الرياضية تم رسم الخطوط البيانية الموافقة (ملحق ٦، ملحق ٧) وحساب معامل الارتباط الخطي R^2 وعرضه ضمن الجدول الآتي:

جدول ٣: قيم R^2 للخطوط البيانية المعبرة عن تطبيق نتائج تحرر ايبوبروفن ضمن المعادلات الرياضية.

الحامل البوليميري	رتبة ٠	رتبة ١	هيفوشي	هكسون	كورسماير	n	الراجع
ألجينات	٠.٩٧٢	٠.٨٢٤	٠.٩٥٩	٠.٨٩٦	٠.٩٧٣	٤.٣٤٣	كورسماير
ألجينات+ألومين	٠.٩٤٩	٠.٩٥٥	٠.٩٥٦	٠.٩٥٤	٠.٩٥٧	١.٨٥١	كورسماير

كما يتضح من قيم R^2 تمثل معادلة كورسماير-بيباس لكلا الصيغتين المعادلة الأكثر توافقاً مع نتائج التحرر في الزجاج، مما يشير إلى اشتراك عدة آليات معاً في تحرر الدواء من الحبيبات، ومن خلال قيمة ($n > 0.85$) نلاحظ أن آلية التحرر المسيطرة هي (Super case-II transport) والتي تعتمد على تآكل الحبيبة واسترخاء السلاسل البوليميرية.

حصل Oluwatoyin A Odeku عام ٢٠١٤ على نتيجة مشابهة عندما قام بدراسة حرائك تحرر ايبوبروفن من حبيبات ألجينات حيث كانت معادلة كورسماير-بيباس هي الأكثر موافقة للنتائج وكانت قيمة ($n=2.439 > 0.85$) (203).

كما حصل Rajat Ray عام ٢٠١٠ على قيم n من معادلة كورسماير-بيباس (١.٢-١.٤) لتحرر ايبوبروفن من حبيبات محضرة من مزيج ألجينات صوديوم مع كربوكسي ميتيل كزانتان صوديوم (190).

٣. ٤. ١. ٢ حرائك تحرر دكلوفيناك الصوديوم:

بعد تطبيق نتائج معدل تحرر دكلوفيناك الصوديوم ضمن المعادلات الرياضية تم رسم الخطوط البيانية الموافقة (ملحق ٨، ملحق ٩) وحساب معامل الارتباط الخطي R^2 وعرضه ضمن الجدول الآتي:

جدول ٤: قيم R^2 للخطوط البيانية المعبرة عن تطبيق نتائج تحرر دكلوفيناك الصوديوم ضمن المعادلات الرياضية.

الحامل البوليميري	رتبة ٠	رتبة ١	هيفوشي	هيكسون	كورسماير	n	الراجح
ألجينات	٠.٩٦٨	٠.٥٧٨	٠.٩٥٢	٠.٧٦٦	٠.٩٨٦	٢.٩٦٢	كورسماير
ألجينات+ألومين	٠.٩٥١	٠.٩٥٦	٠.٩٥٨	٠.٩٥٥	٠.٩٦٢	١.٥٥٧	كورسماير

كما يتضح من قيم R^2 تمثل معادلة كورسماير-بيباس لكلا الصيغتين المعادلة الأكثر توافقاً مع نتائج التحرر في الزجاج، مما يشير إلى اشتراك عدة آليات معاً في تحرر الدواء من الحبيبات، ومن خلال قيمة ($n > 0.85$) نلاحظ أن آلية التحرر المسيطرة هي (Super case-II transport) والتي تعتمد على تآكل الحبيبة واسترخاء السلاسل البوليميرية.

درس S. Khatua عام ٢٠١١ آلية تحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات (ألجينات صوديوم + بولي فينيل بيروليديون PVP K30) فكانت النتائج أكثر توافقاً مع معادلة الرتبة صفر ($R^2=0.993-0.996$) علماً أن قيم R^2 لمعادلة كورسماير-بيباس كانت مقارنة جداً ($R^2=0.987-0.995$) وتراوحت قيم n في بحثه بين (٠.٩٦-٠.٩٨) أي كانت أكبر من ٠.٨٥ مما يعني سيطرة (Super case-II transport) وهو ما يتشابه مع نتيجة هذا البحث مما يؤكد أن الآلية الحاكمة لتحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات محبة للماء يعتمد بشكل أساسي على استرخاء السلاسل البوليميرية وحدوث عملية التآكل (168).

درس Kahina Benfattoum عام ٢٠١٧ تحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات (ألجينات كالسيوم + صمغ الأكاسيا) فكانت نتائج التحرر أكثر توافقاً مع معادلة هكسون إلا أن قيم R^2 لمعادلتها الرتبة صفر وكورسماير-بيباس كانت مقارنة جداً، أما قيم ثابت التحرر n فقد تراوحت ما بين (٢.١٠-٢.٦٩) وهي قيم أكبر من ٠.٨٥ مما يتشابه مع نتيجة هذا البحث ويؤكد أهمية توسع السلاسل البوليميرية واسترخائها حتى يحدث تحرر الدواء (191).

٣. ٤. ١. ٣. حرائك تحرر اندوميتاسين:

بعد تطبيق نتائج معدل تحرر اندوميتاسين ضمن المعادلات الرياضية تم رسم الخطوط البيانية الموافقة (ملحق ١٠، ملحق ١١) وحساب معامل الارتباط الخطي R^2 وعرضه ضمن الجدول الآتي:

جدول ٥: قيم R^2 للخطوط البيانية المعبرة عن تطبيق نتائج تحرر اندوميتاسين ضمن المعادلات الرياضية.

الحامل البوليميري	رتبة ٠	رتبة ١	هيغوشي	هيكسون	كورسماير	n	الراجح
ألجينات	٠.٩٨٤	٠.٧٣٥	٠.٩٧٢	٠.٨٦٦	٠.٩٩٢	٣.٤٨٠	كورسماير
ألجينات+ألومين	٠.٩٤٠	٠.٩٣٩	٠.٩٤١	٠.٩٤٠	٠.٩٦٠	١.٧٠٣	كورسماير

كما يتضح من قيم R^2 تمثل معادلة كورسماير-بيباس لكلا الصيغتين المعادلة الأكثر توافقاً مع نتائج التحرر في الزجاج، مما يشير إلى اشتراك عدة آليات معاً في تحرر الدواء من الحبيبات، ومن خلال قيمة ($n > 0.85$) نلاحظ أن آلية التحرر المسيطرة هي (Super case-II transport) والتي تعتمد على تآكل الحبيبة واسترخاء السلاسل البوليميرية.

درس sandeep kumar jaiswal عام ٢٠١٦ تحرر اندوميتاسين من حبيبات مكروكريستالين سللوز فكانت قيم n متراوحة ما بين (١.٠٣-١.٢٩) $0.85 < n$ مما يؤكد سيطرة (Super case-II transport) على تحرر الدواء وهو ما يتشابه مع نتيجة هذا البحث (182).

٣. ٤. ١. ٤. الاستنتاجات:

لقد تبين من خلال دراسة حرائك تحرر الأدوية الثلاثة أن معادلة كورسماير-بيباس هي المعادلة الأكثر توافقاً مع نتائج معدل التحرر لجميع الصيغ المحضرة؛ وقد تراوحت قيم معامل الارتباط الخطي ما بين ٠,٩٥٧ و ٠,٩٩٢.

يشيع توافق هذه المعادلة مع غالبية النظم البوليميرية (كما سلف ذكره) والتي تتميز باشتراك أكثر من آلية واحدة في التحكم بتحرر الدواء، ففي حالة الحبيبات الهيدروجيلية المطورة في هذا البحث يمكن أن تتأثر عملية تحرر الدواء بالعديد من العوامل كدرجة انتباج هذه الحبيبات وأبعاد مساماتها، مدى تميه بنيتها، وتراكيز البوليميرات فيها⁽⁹⁴⁾.

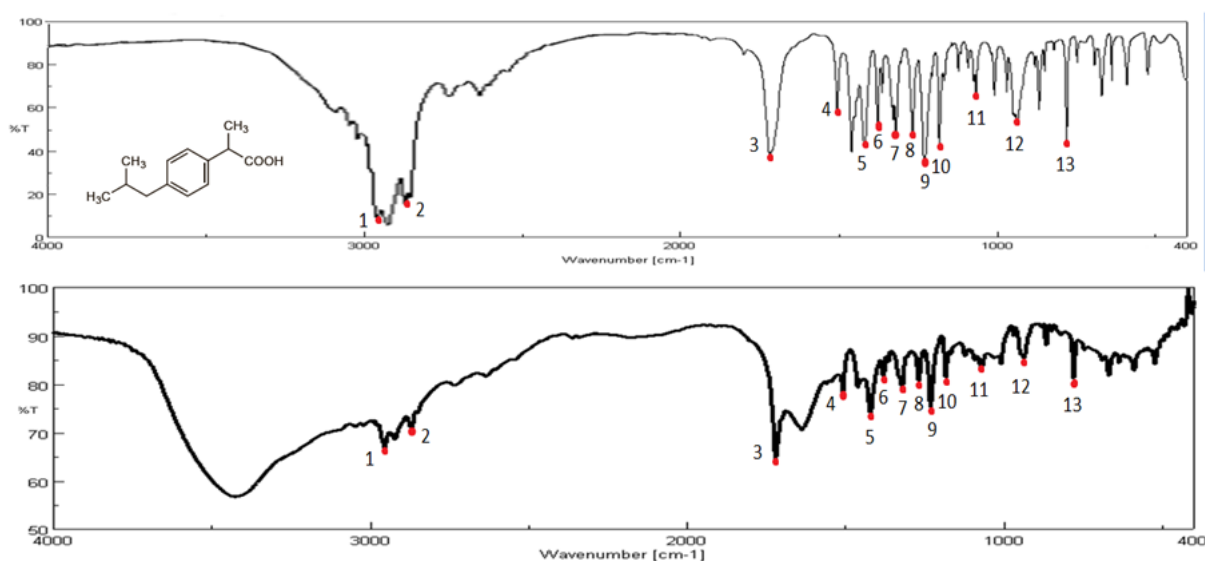
إلا أنه يمكن اعتماداً على قيمة ثابت التحرر n (المحسوب من المعادلة) تعيين الآلية المسيطرة من بين هذه الآليات والتي تبين أنها في جميع الصيغ قد كانت "استرخاء السلاسل البوليميرية والتآكل السطحي" حيث كانت قيم n في جميع الصيغ أكبر من ٠.٨٥.

عادةً ما تكون عمليتا الانتشار والتآكل هما العمليتان الرئيسيتان الحاكمتان لتحرر الدواء من القوالب البوليميرية المحبة للماء، فإذا كان الدواء منحللاً في الماء تحرر عبر الانتشار بشكل رئيسي أما إن كان ضعيف الانحلالية في الماء فإن التآكل هو الآلية المسيطرة في تحرره⁽⁹⁴⁾؛ وهو ما حدث في هذا البحث حيث أن الأدوية الثلاثة المختارة هي أدوية ضعيفة الانحلال في الماء، والحوامل البوليميرية المختارة هي حوامل محبة للماء لذلك فقد كانت الآلية الرئيسة الحاكمة لتحرر الدواء كما تبين من معادلة كورسماير-بيباس وتبعاً لقيمة n هي التآكل واسترخاء السلاسل البوليميرية.

٣. ٤. ٢. التحليل الطيفي FT-IR:

٣. ٤. ٢. ١. التحليل الطيفي للصيغة الفضلى المحضرة باستخدام ايبوبروفن:

تم تحليل ايبوبروفن طيفياً بالأشعة تحت الحمراء، ومن ثم تم تحليله من جديد لكن ضمن صيغته الصيدلانية الفضلى (بعد إضافة ألومين البيض ٣%)، وتم تسجيل الطيفين (الشكل ٦٦) وتحليل قمم الامتصاص الظاهرة ضمن الطيفين (جدول ٦).



الشكل ٦٦: المخطط الطيفي بالأشعة تحت الحمراء ل: ايبوبروفن (الأعلى)، ايبوبروفن مع الحامل البوليميري (الأسفل).

جدول ٦: قمم الامتصاص بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لايبوبروفن ولمزيجه مع الحامل البوليميري

المجموعات الوظيفية (205)	المزيج	ايبوبروفن	القمة
CH ₃ asymmetric stretching	2965	2966	1
CH ₂ symmetric stretching	2868	2869	2
C=O stretching	1718	1721	3
aromatic C=C stretching	1508	1509	4
CH-CO deformation	1420	1422	5
CH ₃ symmetric stretching	1380	1381	6
OH in plane deformation	1321	1322	7
=C-H in plane deformation	1268	1269	8
C...C stretching	1231	1232	9

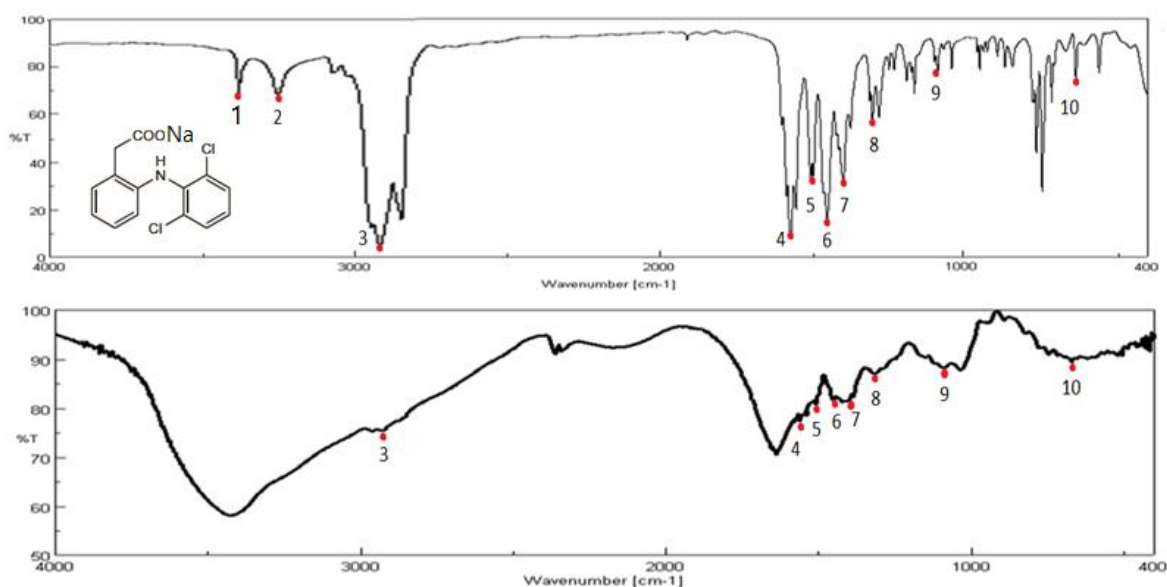
10	1184	1184	C-O stretching
11	1076	1074	=C-H in plane deformation
12	937	937	CH ₃ rocking vibration
13	780	780	CH ₂ rocking

التفسير:

كما يتضح من الشكل ٦٦ ومن جدول ٦، حافظت جميع المجموعات الوظيفية العائدة لايوبروفن على نفس مواقع قمم الامتصاص دون حدوث انحرافات مهمة فيها ولم يختفِ أيّ منها، مما يؤكد عدم حدوث أي تفاعل بين الدواء وحامله البوليميري ويؤكد أيضاً حفاظ الدواء على ثباته الكيميائي ضمن الصيغة الصيدلانية.

٣.٤.٢. التحليل الطيفي للصيغة الفضلى المحضرة باستخدام دكلوفيناك الصوديوم:

تم تحليل دكلوفيناك الصوديوم طيفياً بالأشعة تحت الحمراء، ومن ثم تم تحليله من جديد لكن ضمن صيغته الصيدلانية الفضلى (بعد إضافة ألبومين البيض ٣%)، وتم تسجيل الطيفين (الشكل ٦٧) وتحليل قمم الامتصاص الظاهرة ضمن الطيفين (جدول ٧).



الشكل ٦٧: المخطط الطيفي بالأشعة تحت الحمراء ل: دكلوفيناك صوديوم (الأعلى)، دكلوفيناك صوديوم مع الحامل البوليميري (الأسفل).

جدول ٧: قمم الامتصاص بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لدكلوفيناك الصوديوم ولمزيجه مع الحامل البوليميري.

المرجع	المجموعات الوظيفية	المزيج	دكلوفيناك	القمة
(207)(206)	N-H stretching (secondary amine)	-	3388	1
(206)	N-H...O vibration of intra-molecular hydrogen bonding	-	3259	2
(207)	CH ₂ symmetric stretching	2926	2924	3
(206) (208)	COO asymmetric stretching	1551	1557	4
(206)	Aromatic ring stretching	1508	1509	5
(206)	Aromatic ring stretching	1454	1454	6
(206)	COO symmetric stretching	1420	1417	7
(209)	C-N group	1316	1316	8

9	1091	1089	C-N group	(209)
10	637	649	di-halogenated substituted benzene ring	(208)

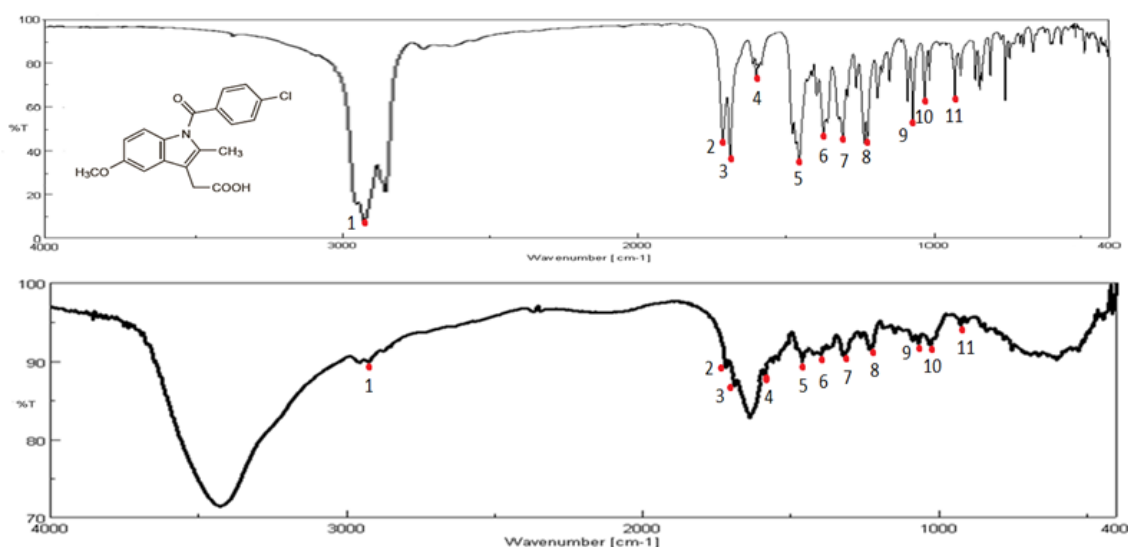
التفسير :

إن اختفاء القمة الأولى ٣٣٨٨ العائدة للرابطة N-H قد يوحي بحدوث ارتباط للدواء بالحامل البوليميري واشتراك مجموعة الأمين في هذا الارتباط ⁽²¹⁰⁾، كما يلاحظ اختفاء القمة الثانية ٣٢٥٩ الناتجة عن تشكل روابط تساندية N-H....O ما بين جزيئات دكلوفيناك الصوديوم وذلك بعد دمجها ضمن الحبيبات مما قد يوحي أيضاً بحدوث إعادة ترتيب لتوضع جزيئات الدواء ضمن الحبيبات ⁽²⁰⁶⁾ (الشكل ٦٧، جدول ٧)؛ إلا أنه يمكن أن يكون قد تم حجب القمتين المذكورتين بسبب قمة الهيدروكسيل العريضة العائدة للألجينات، لذلك لا يمكن حسم الأمر حول اشتراك مجموعة الأمين في التداخل ما بين الدواء وحامله ⁽²⁰⁶⁾ إلا من خلال إجراء تقنيات تحليلية أخرى أكثر دقة كالفصل باستخدام إحدى تقنيات الكروماتوغرافيا للتأكد من ظهور قمم جديدة ناتجة عن تفاعل المادتين إن حصل.

باقي القمم المميزة لدكلوفيناك الصوديوم موجودة جميعاً في مخطط طيف الحبيبات المحملة بالدواء من دون وجود أية انزياحات على قدر مهم في مواقعها (الشكل ٦٧)، مما يؤكد حفاظ دكلوفيناك الصوديوم على ثباتيته الكيميائية ضمن الصيغة الصيدلانية الفضلى، إضافة إلى عدم وجود أي تفاعل ما بين الدواء وحامله البوليميري وذلك على اعتبار أن القمم التي اختفت إنما قد حُجبت بواسطة قمة الهيدروكسيل العريضة العائدة للألجينات.

٣.٤.٢.٣. التحليل الطيفي للصيغة الفضلى المحضرة باستخدام اندوميتاسين:

تم تحليل اندوميتاسين طيفياً بالأشعة تحت الحمراء، ومن ثم تم تحليله من جديد لكن ضمن صيغته الصيدلانية الفضلى (بعد إضافة ألبومين البيض ٣%)، وتم تسجيل الطيفين (الشكل ٦٨) وتحليل قمم الامتصاص الظاهرة ضمن الطيفين (جدول ٨).



الشكل ٦٨: المخطط الطيفي بالأشعة تحت الحمراء ل: اندوميتاسين (الأعلى)، اندوميتاسين مع الحامل البوليميري (الأسفل).

جدول ٨: قمم الامتصاص بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لاندوميتاسين ولمزيجه مع الحامل البوليميري.

المرجع	المجموعة الوظيفية	المزيج	اندوميتاسين	القمة
(181)	O-H stretching vibration	2921	2926	1
(181)	C=O stretching of carboxylic acid	1712	1717	2
(181)	C=O stretching of benzoyl group	1688	1692	3
(182) (211)	Aromatic C=C stretching	1585	1588	4
(182) (211)	O-CH ₃ deformation	1452	1456	5
(212)	C-H	1398	1396	6
(181)	C-O	1321	1308	7
(213)	=C-O ether group	1233	1234	8
(181)	C-Cl	1068	1068	9

10	1029	1028	Aromatic ring	(212)
11	926	925	C-H	(212)

التفسير :

حافظت جميع المجموعات الوظيفية العائدة لاندوميتاسين على نفس مواقع قمم الامتصاص من دون حدوث انحرافات مهمة فيها ولم يختفِ أي منها، مما يؤكد عدم حدوث أي تفاعل بين الدواء وحامله البوليميري ويؤكد أيضاً ثبات الدواء كيميائياً ضمن صيغته الصيدلانية الفضلى (الشكل ٦٨، جدول ٨).

٣. ٥. ٤. الاستنتاجات:

تبين من خلال التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء حفاظ الأدوية الثلاثة على ثباتها كيميائياً ضمن الصيغة الصيدلانية المطوّرة؛ وعدم تشكل أية روابط ما بين الدواء وحامله البوليميري.

الخلاصة:

تم في هذا البحث اقتراح صيغة مثلى لتحضير حبيبات من مزيج ألجينات الصوديوم وألبومين البيض لاستخدامها نظاماً لإيتاء مجموعة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بحيث يكون آجل ومديد التحرر بغية تخفيف التأثيرات المخرشة لهذه الأدوية وتحسين مطاوعة المريض تجاهها والذي يمثل هدف هذا البحث؛ وقد تم التوصل إلى هذه الصيغة المثلى من خلال مناقشة تأثير مجموعة من العوامل في خواص الحبيبات الناتجة (شكل الحبيبات، وزنها، أبعادها، فعالية احتباس الدواء ضمنها، معدل تحميل الدواء، مردود إنتاج الحبيبات ومعدل تحرر الدواء).

تمثلت العوامل المدروسة بـ:

- تركيز البولييمير وتركيز العامل المصالب: حيث تبين أن رفع أي منهما يمكن أن يحسن من خواص الحبيبات من ناحية فعالية احتباس الدواء وإطالة زمن التحرر مما يحقق هدف البحث في جعل الشكل المطور مديد التحرر.

- تأثير بعض شروط التحضير (مسافة التنقيط، درجة حرارة التحضير): وقد تبين أن تأثير مسافة التنقيط يقتصر على شكل الحبيبات الناتجة فقط وبالنتيجة على أبعادها، أما بالنسبة لدرجة حرارة التحضير فقد أدى خفضها إلى تحسين كل من فعالية احتباس الدواء ومردود الإنتاج لكنه سرّع من معدل تحرر الدواء من الحبيبات.

- تأثير تغيير النموذج الدوائي: وقد تبين عدم تأثيره في خواص الحبيبات الناتجة، وقد عزي ذلك إلى تشابه خواص انحلالية الأدوية المستخدمة وتقارب أوزانها الجزيئية.

تم بعدها تقييم خواص الصيغ الصيدلانية المثلى من ناحيتين:

- حرائك التحرر: تبين أن معادلة كورسماير-بيباس هي المعادلة الأكثر توافقاً مع نتائج تحرر الأدوية الثلاث، بقيم R^2 متراوحة ما بين (٠.٩٥٧-٠.٩٩٢) وتبين من خلال قيم ثابت التحرر $n > 0.85$ سيطرة عملية توسع واسترخاء السلاسل البوليميرية وظاهرة التآكل السطحي في عملية تحرر الدواء.

- ثباتية الدواء كيميائياً: وقد تبين من خلال هذه الدراسة حفاظ الأدوية الثلاثة على مجموعاتها الوظيفية الأساسية مما يؤكد ثباتها الكيميائي ضمن الصيغة المطورة.

التوصيات والمقترحات:

- متابعة دراسة التحرر من الحبيبات حتى تمام ذوبانها، إذ لم يتسَنَّ ضمن الإمكانيات المتاحة دراستها لأكثر من ثماني ساعات.
- اختبار الحبيبات ضمن العضوية الحية *in vivo*، وذلك بهدف التأكد من مدى صحة نتائج سلوك معدل التحرر ضمن الزجاج *in-vitro* التي تم الحصول عليها.
- اختبار ثباتية الحبيبات وتحديد عمر الرف وذلك بهدف التأكد من إمكانية تطبيقها اللاحق كصيغة صيدلانية لإيتاء أدوية NSAIDs.
- إجراء دراسة مراقبة ميكروبيولوجية لهذه الحبيبات المحضرة.
- تطبيق هذه الصيغة على نماذج دوائية أخرى ذات خواص فيزيكيميائية مختلفة عن النماذج الدوائية المدروسة (انحلالية، وزن جزيئي، pka ، ...) ومقارنة النتائج مع نتائج هذا البحث.

المراجع:

1. **Liu, Dong, et al.** The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics*. 2016, Vol. 6, 9, pp. 18:1306-1323.
2. **Janapareddi, Krishnaveni, R. Jasti, Bhaskara and Li, Xiaoling.** Evolution of Controlled Drug Delivery Systems. *Drug Delivery: Principles and Applications*. Stockton : John Wiley & Sons, Inc., 2016, pp. 17:336-352.
3. **Kim, Sungwon, et al.** Engineered Polymers for Advanced Drug Delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009, Vol. 71, 3, pp. 11:420–430.
4. **Rodriguez-Devora, Jorge I, et al.** Physically facilitating drug-delivery systems. *Ther Deliv*. 2012, Vol. 3, 1, pp. 15:125–139.
5. **Mathur, Mahima and Devi, V. Kusum.** Potential of Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Hyperlipidemia. *Journal of Drug Targeting*. 2016, Vol. 24, 10, pp. 11:916-926.
6. **Singh, Santosh Kumar, et al.** Drug delivery approaches for breast cancer. *International Journal of Nanomedicine*. 2017, Vol. 12, pp. 14:6205-6218.
7. **Al-Hashimi, Nihad, et al.** Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. *pharmaceutics*. 2018, Vol. 10, 176, p. 23.
8. **Balmayor, Elizabeth Rosado, Azevedo, Helena Sepulveda and L. Reis, Rui.** Controlled Delivery Systems: From Pharmaceuticals to Cells and Genes. *Pharmaceutical Research*. 2011, Vol. 28, pp. 18:1241–1258.
9. **Rizvi, Syed A. A. and Saleh, Ayman M.** Applications of Nanoparticle Systems in Drug Delivery Technology. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018, Vol. 26, 1, pp. 7:64-70.
10. **Sanjay, Sharma T., et al.** Controlled Drug Delivery Using Microdevices. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016, Vol. 17, 9, pp. 16:772–787.
11. **Rajalakshmi, S., et al.** Current development in novel drug delivery systems of bioactive molecule plumbagin. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018, pp. 10:1-10.
12. **Abdellatif, Ahmed AH.** Microparticles Formulation as a Targeting Drug Delivery System. *Journal of Nanomedicine Research*. 2017, Vol. 6, 2, p. 4.
13. **Agarwal, Gaurav, et al.** Oral Sustained Release Tablets: An Overview with a Special Emphasis on Matrix Tablet. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. 2017, Vol. 5, 2, pp. 13:64-76.
14. **Wen, Hong, Jung, Huijeong and Li, Xuhong.** Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges. *American Association of Pharmaceutical Scientists journal*. 2015, Vol. 17, 6, pp. 14:1327-1340.
15. **Singh, Yashveer, Omidian, Hamid and Sinko, Patrick.** Drug Delivery and Targeting. [book auth.] Patrick J. sinko. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences : physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*. s.l. :

Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business., 2011, Vol. Sixth Edition, chap23, pp. 52:594-645.

16. **Anselmo, Aaron C. and Mitragotri, Samir.** An Overview of Clinical and Commercial Impact of Drug Delivery Systems. *J Control Release*. 2014, Vol. 190, pp. 14:15–28.

17. **Nokhodchi, Ali, et al.** The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*. 2012, Vol. 2, 4, pp. 13:175-187.

18. **Coelho, Jorge F., et al.** Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA Journal*. 2010, Vol. 1, pp. 46:164-209.

19. **Keraliya, Rajesh A., et al.** Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *ISRN Pharmaceutics*. 2012, p. 9.

20. **Anal, Anil Kumar.** CONTROLLED - RELEASE DOSAGE FORMS. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Auckland : John Wiley & Sons, Inc., 2008, pp. 46:347-392.

21. **gregoriadis, gregory.** drug delivery: old drugs in new clothing. *nature*. 1984, 310, pp. 2:186-187.

22. **Fu, Yao and Kao, Weiyuan John.** Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2010, Vol. 7, 4, pp. 16:429-444.

23. **Debotton, Nir and Dahan, Arik.** Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews*. 2016, Vol. 00, 0, pp. 46:1-46.

24. **Patil, K.G, Mule, M. S. and Harenath, Uppla.** MODIFIED RELEASE, SINGLE PULSATILE DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW. *International Journal Of Pharmacy&Technology*. 2011, Vol. 3, 4, pp. 23:1673-1695.

25. **Javeer, S. D., et al.** Formulation and Evaluation of Trimetazidine Dihydrochloride Extended Release Tablets by Melt Congealing Method. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, Vol. 72, 6, pp. 6:704-709.

26. **Perucca, Emilio.** EXTENDED-RELEASE FORMULATIONS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS: RATIONALE AND COMPARATIVE VALUE. *Epilepsy Currents*. 2009, Vol. 9, 6, pp. 5:153-157.

27. **Derosa, Giuseppe, et al.** Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017, Vol. 11, pp. 8:1481-1488.

28. **Sutradhar, Kumar Bishwajit and Sumi, Chandra Datta.** Implantable microchip: the futuristic controlled drug delivery system. *Drug Delivery*. 2014, p. 11.

29. **Bajpai, M., et al.** Design and In Vitro Evaluation of Compression-coated Pulsatile Release Tablets of Losartan Potassium. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012, Vol. 74, 2, pp. 6:101-106.

30. **Jain, Deepika, et al.** Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter*. 2011, Vol. 1, 1, pp. 9:57-65.

31. **Belgamwar, Veena S, et al.** Pulsatile drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2008, pp. 6:141-145.
32. **Liu, Yao, Liu, Songqing and Dai, Qing.** Design and Evaluation of pH-Independent Pulsatile Release Pellets Containing Isosorbide-5-mononitrate. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, Vol. 57, 1, pp. 6:55-60.
33. **akash, Muhammad sajid Hamid, Rehman, Kanwal and Chen, Shuqing.** Natural and Synthetic Polymers as Drug Carriers for Delivery of Therapeutic Proteins. *Polymer Reviews*. 2015, Vol. 0, pp. 36:1-36.
34. **Pawar, Harshal Ashok, Kamat, Swati Ramesh and Choudhary, Pritam Dinesh.** An Overview of Natural Polysaccharides as Biological Macromolecules: Their Chemical Modifications and Pharmaceutical Applications. *Biology and Medicine*. 2015, Vol. 7, 1, pp. 9:1-9.
35. **Namazi, Hasan.** Polymers in our daily life. *BiolImpacts*. 2017, Vol. 7, 2, pp. 2:73-74.
36. **Zia, Khalid Mahmood, et al.** Alginate based polyurethanes: A review of recent advances and perspective. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015.
37. **Vroman, Isabelle and Tighzert, Lan.** Biodegradable Polymers. *Materials*. 2009, Vol. 2, pp. 38:307-344.
38. **Karolewicz, Bożena.** A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015.
39. **Ulery, Bret D., Nair, Lakshmi S. and Laurencin, Cato T.** Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. *JOURNAL OF POLYMER SCIENCE PART B: POLYMER PHYSICS*. 2011, Vol. 49, pp. 33:832–864.
40. **Mansour, Heidi M., et al.** Materials for Pharmaceutical Dosage Forms: Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010, Vol. 11, pp. 25:3298-3322.
41. **Mogosanu, George Dan and Grumezescu, Alexandru Mihai.** Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014, Vol. 463, pp. 10:127– 136.
42. **Choudhary, Pritam Dinesh and Pawar, Harshal Ashok.** Recently Investigated Natural Gums and Mucilages as Pharmaceutical Excipients: An Overview. *Journal of Pharmaceutics*. 2014, p. 9.
43. **Beneke, Carien E., Viljoen, Alvaro M. and Hamman, Josias H.** Polymeric Plant-derived Excipients in Drug Delivery. *molecules*. 2009, Vol. 14, pp. 19:2602-2620.
44. **Kim, Hyeongmin and Lee, Jaehwi.** Strategies to Maximize the Potential of Marine Biomaterials as a Platform for Cell Therapy. *marine drugs*. 2016, Vol. 14, 29, pp. 37:1-37.
45. **Grund, Stefan, Bauer, Marius and Fischer, Dagmar.** Polymers in Drug Delivery-State of the Art and Future Trends. *ADVANCED ENGINEERING MATERIALS*. 2011, Vol. 13, 3, pp. 27:B61-B87.

46. **Farooq, Uzma, Malviya, Rishabha and Sharma, Pramod Kumar.** Advancement in Microsphere Preparation Using Natural Polymers and Recent Patents. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2014, Vol. 8, 2, pp. 15:1-15.
47. **Souery, Whitney and Bishop, Corey J.** Clinically Advancing and Promising Polymer-based Therapeutics. *Acta Biomaterialia*. 2017.
48. **Sampath, Udeni Gunathilake T.M., et al.** Fabrication of Porous Materials from Natural/Synthetic Biopolymers and Their Composites. *Materials*. 2016, Vol. 9, 991, pp. 32:1-32.
49. **Yeo, Yoon and Kim, Bieong-Kil.** Drug Carriers: Not an Innocent Delivery Man. *The American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Journal*. 2015, Vol. 17, 5, pp. 9:1096-1104.
50. **Onuki, Yoshinori, et al.** A Review of the Biocompatibility of Implantable Devices: Current Challenges to Overcome Foreign Body Response. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008, Vol. 2, 6, pp. 13:1003-1015.
51. **Shetye, Shivani P., et al.** Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications. *the international journal of research methodology*. 2015, Vol. 1, 1, pp. 25:47-71.
52. **Sun, Jinchen and Tan, Huaping.** Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials*. 2013, Vol. 6, pp. 25:1285-1309.
53. **Gasperini, Luca, Mano, João F. and Reis, Rui L.** Natural polymers for the microencapsulation of cells. *journal of the royal society interface*. 2014, Vol. 11, pp. 19:1-19.
54. **Lyu, SuPing and Untereker, Darrel.** Degradability of Polymers for Implantable Biomedical Devices. *International Journal of Molecular Sciences*. 2009, Vol. 10, pp. 33:4033-4065.
55. **Sharma, Anil Kumar, et al.** Overview of biopolymers as carriers of antiphlogistic agents for treatment of diverse ocular inflammations. *Materials Science & Engineering C*. 2016.
56. **Marin, Edgar, Briceño, Maria Isabel and George, Catherina Caballero.** Critical evaluation of biodegradable polymers used in nanodrugs. *International Journal of Nanomedicine*. 2013, Vol. 8, pp. 21:3071–3091.
57. **Nur, Mokhamad and Vasiljevic, Todor.** Can natural polymers assist in delivering insulin orally? *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017.
58. **El-Sherbiny, Ibrahim M. and Yacoub, Magdi H.** Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Global Cardiology Science and Practice*. 2013, Vol. 38, pp. 27:316-342.
59. **Nie, Jingyi, et al.** Construction of ordered structure in polysaccharide hydrogel: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2018, p. 26.
60. **Chriti, Despoina, et al.** Millimeter-Size Spherical Polyurea Aerogel Beads with Narrow Size Distribution. *Gels*. 2018, Vol. 4, 66, pp. 11:1-11.

61. **Gulrez, Syed K. H., Al-Assaf, Saphwan and Phillips, Glyn O.** Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications. [ed.] Angelo Carpi. *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications*. Wrexham : InTech, 2011, 5, pp. 34:117-150.
62. **Caliari, Steven R and Burdick, Jason A.** A practical guide to hydrogels for cell culture. *Nature Methods*. 2016, Vol. 13, 5, pp. 10:405-414.
63. **Reddy, Narendra, Reddy, Roopa and Jiang, Qiuran.** Crosslinking biopolymers for biomedical applications. *Trends in Biotechnology*. 2015, p. 8.
64. **Ahmed, Enas M.** Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*. 2015, Vol. 6, pp. 17:105-121.
65. **Patil, J.S., et al.** ionotropic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulated drug delivery system: a review. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2010, Vol. 5, 1, pp. 8:241-248.
66. **Malik, Raj Kaur, et al.** Fabrication and in vitro evaluation of mucoadhesive ondansetron hydrochloride beads for the management of emesis in chemotherapy. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013, Vol. 3, 1, pp. 5:42-46.
67. **Hudson, David and Margaritis, Argyrios.** Biopolymer nanoparticle production for controlled release of biopharmaceuticals. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2012, pp. 19:1-19.
68. **Li, Jianyu and Mooney, David J.** Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews*. 2016, 16071, p. 17.
69. **Leong, Jun-Yee, et al.** Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems. *Particuology*. 2015, p. 17.
70. **Mughal, M. Akhlaq, et al.** Coated hydralazine hydrochloride beads for sustained release after oral administration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012, p. 8.
71. **Dey, NS, Majumdar, S and Rao, MEB.** Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2008, Vol. 7, 3, pp. 9:1067-1075.
72. **Patil, Poonam, Chavanke, Daksha and Wagh, Milind.** a review on ionotropic gelation method: novel approach for controlled gastroretentive gelispheres. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012, Vol. 4, 4, pp. 6:27-32.
73. **McClements, David Julian.** Designing biopolymer microgels to encapsulate, protect and deliver bioactive components: Physicochemical aspects. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2016, p. 102.
74. **Lee, Boon-Beng, Bhandari, Bhesh R. and Howes, Tony.** Air Extrusion System for Ionotropic Alginate Microgel Particle Formation: A Review. *Chemical Engineering and Technology*. 2016, Vol. 39, 12, p. 16.

75. **Ching, Su Hung, Bansal, Nidhi and Bhandari, Bhesh.** Alginate gel particles- a review of production techniques and physical properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2015.
76. **Davoodi, Pooya, et al.** Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018.
77. **Aguero, Lissette, et al.** Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2017.
78. **Lima, Ana Catarina, Sher, Praveen and Mano, Joao F.** Production methodologies of polymeric and hydrogel particles for drug delivery applications. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012, Vol. 9, 2, pp. 18:231-248.
79. **Han, Felicity Y., et al.** Bioerodable PLGA-Based Microparticles for Producing Sustained-Release Drug Formulations and Strategies for Improving Drug Loading. *Frontiers in Pharmacology*. 2016, Vol. 7, 185, p. 11.
80. **Selimović, Šeila, et al.** Microscale Strategies for Generating Cell-Encapsulating Hydrogels. *Polymers (Basel)*. 2013, Vol. 4, 3.
81. **Pal, Kunal, Paulson, Allan T. and Rousseau, Derick.** Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems. [book auth.] Ebnesajjad. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics*. s.l. : Elsevier Inc., 2009, ch:14, pp. 35:329-363.
82. **Vasvári, Gábor, et al.** Matrix systems for oral drug delivery: Formulations and drug release. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2018, p. 10.
83. **Kim, Kyekyoon Kevin and Pack, Daniel W.** Microspheres for Drug Delivery. [ed.] M. Ferrari, A. Lee and J. Lee. *Biological and Biomedical Nanotechnology*. s.l. : springer, 2006, Vol. 1, ch:2, pp. 32:19-50.
84. **Allam, Ahmed N. and Mehanna, Mohammed M.** Formulation, physicochemical characterization and in-vivo evaluation of ion-sensitive metformin loaded-biopolymeric beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015, p. 9.
85. **Arica, B., et al.** 5-Fluorouracil encapsulated alginate beads for the treatment of breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002, Vol. 242, 2002, pp. 3:267–269.
86. **Maiti, Sabyasachi, Laha, Bibek and Kumari, Leena.** Synthesis of Ca²⁺–Al³⁺–xanthan biopolymer particles and evaluation of in vitro protein release behaviors. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015, Vol. 75, 2015, pp. 6:173–178.
87. **Swamy, Bala Yerri and Yun, Yeoung-Sang.** In vitro release of metformin from iron (III) cross-linked alginate–carboxymethyl cellulose hydrogel beads. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015, Vol. 77, 2015, pp. 6:114–119.
88. **Ramteke, Kuldeep Hemraj, et al.** Preparation, Evaluation and Optimization of Multiparticulate System of Mebendazole for Colon Targeted Drug Delivery by Using Natural Polysaccharides. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2015, Vol. 5, 3, pp. 11:361-371.

89. **Bajerova, Martina, et al.** The Influence Of Process Variables Of Preparation Of Oxycellulose Beads on Their Dissolution Profile. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2013, Vol. 70, 2, pp. 11:271-281,.
90. **Yegin, Betul Arica, et al.** Sulindac loaded alginate beads for a mucoprotective and controlled drug release. *Journal of Microencapsulation*. 2007, Vol. 24, 4, pp. 12:371–382.
91. **Sosnik, Alejandro.** Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art. *ISRN Pharmaceutics*. 2014, Vol. 2014, pp. 17:1-17.
92. **Laurienzo, Paola.** Marine Polysaccharides in Pharmaceutical Applications: An Overview. *Marine Drugs*. 2010, Vol. 8, pp. 31:2435-2465.
93. **Pillay, Viness, et al.** A Review of Polymeric Refabrication Techniques to Modify Polymer Properties for Biomedical and Drug Delivery Applications. *American Association of Pharmaceutical Scientists AAPS PharmSciTech*. 2013, Vol. 14, 2, pp. 20:692-711.
94. **Dumitriu, Raluca Petronela, Oprea, Ana-Maria and Vasile, Cornelia.** A Drug Delivery System Based On Stimuli-Responsive Alginate/N-Isopropylacryl Amide Hydrogel. *Cellulose Chemistry and Technology*. 2009, Vol. 43, 7, pp. 12:251-262.
95. **Bidarra, Sílvia J., Barrias, Cristina C. and Granja, Pedro L.** Injectable alginate hydrogels for cell delivery in tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2014, p. 17.
96. **Draget, K. I.** Alginates. *Handbook of hydrocolloids*. 2007, pp. 22:807-828.
97. **Vasconcelos, Ariana A. and Pomin, Vitor H.** Marine Carbohydrate-Based Compounds with Medicinal Properties. *marine drugs*. 2018, Vol. 16, 233, pp. 28:1-28.
98. **Pawar, Siddhesh N. and Edgar, Kevin J.** Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*. 2012, Vol. 33, pp. 27:3279-3305.
99. **Urtuvia, Viviana, et al.** Bacterial alginate production: an overview of its biosynthesis and potential industrial production. *World J Microbiol Biotechnol*. 2017, Vol. 33, 198, pp. 10:1-10.
100. **Hudson, David and Margaritis, Argyrios.** Biopolymer nanoparticle production for controlled release of biopharmaceuticals. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2012, pp. 19:1-19.
101. **Goh, Cheong Hian, Heng, Paul Wan Sia and Chan, Lai Wah.** Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications. *Carbohydrate Polymers*. 2012, Vol. 88, pp. 12:1-12.
102. **Lee, Kuen Yong and Mooney, David J.** Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*. 2012, Vol. 37, pp. 21:106– 126.
103. **Punj, Amit, Bompolaki, Despoina and Garaicoa, Jorge.** Dental Impression Materials and Techniques. *Dent Clin N Am*. 2017, Vol. 61, pp. 18:779–796.
104. **Ruocco, Nadia, et al.** Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. *Molecules*. 2016, Vol. 21, 551, pp. 16:1-16.

105. **Jain, Dharmendra and Bar-Shalom, Daniel.** Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research. *Drug Delivery and Industrial Pharmacy*. 2014, pp. 9:1-9.
106. **Rhein-Knudsen, Nanna, Ale, Marcel Tutor and Meyer, Anne S.** Seaweed Hydrocolloid Production: An Update on Enzyme Assisted Extraction and Modification Technologies. *marine drugs*. 2015, Vol. 13, pp. 20:3340-3359.
107. **Rowe, Raymond C, Sheskey, Paul J and Owen, Sian C, [ed.].** *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London : Pharmaceutical Press, 2006. p. 918. Vol. fifth edition. ISBN 0-85369-618-7 (UK).
108. **Fu, Shao, et al.** Relevance of Rheological Properties of Sodium Alginate in Solution to Calcium Alginate Gel Properties. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSciTech*. 2011, Vol. 12, 2, pp. 8:453-460.
109. **Grondahl, L., Lawrie, G. and Jejuri, A.** Alginate-based drug delivery devices. *Biointegration of medical implant materials*. s.l. : Woodhead Publishing Limited, 2010, pp. 31:236-266.
110. **Kumar, Krishan, et al.** Bioadhesive polymers: Novel tool for drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2013, pp. 10:1-10.
111. **Rottensteiner, Ulrike, et al.** In vitro and in vivo Biocompatibility of Alginate Dialdehyde/Gelatin Hydrogels with and without Nanoscaled Bioactive Glass for Bone Tissue Engineering Applications. *Materials*. 2014, Vol. 7, pp. 18:1957-1974.
112. **Cardoso, Matias J., Costa, Rui R. and Mano, João F.** Marine Origin Polysaccharides in Drug Delivery Systems. *marine drugs*. 2016, Vol. 14, 34, pp. 27:1-27.
113. **Patel, Mitulkumar A., et al.** The effect of ionotropic gelation residence time on alginate cross-linking and properties. *Carbohydrate Polymers*. 2017, Vol. 155, pp. 10:362–371.
114. **Verma, Deepali, et al.** Protein Based Nanostructures for Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutics*. 2018, Vol. 2018, p. 18.
115. **Benarafa, Charaf and Remold-O'Donnell, Eileen.** The ovalbumin serpins revisited: Perspective from the chicken genome of clade B serpin evolution in vertebrates. *PNAS*. 2005, Vol. 102, 32, pp. 6:11367–11372.
116. **Dhanapala, Pathum, et al.** Cracking the egg: An insight into egg hypersensitivity. *Molecular Immunology*. 2015, Vol. 66, 2015, pp. 9:375–383.
117. **Huntington, James A. and Stein, Penelope E.** Structure and properties of ovalbumin. *Journal of Chromatography B*. 2001, Vol. 756, 2001, pp. 10:189–198.
118. **Abeyrathne, E. D. N. S., Lee, H. Y. and Ahn, D. U.** Sequential separation of lysozyme, ovomucin, ovotransferrin, and ovalbumin from egg white. *Poultry Science*. 2014, Vol. 93, pp. 9:1001–1009.

119. **Lv, Lei, et al.** Structural and Functional Properties of Ovalbumin Glycated by Dry-Heating in the Presence of Maltodextrin. *International Journal of Food Properties*. 2015, Vol. 18, 6, pp. 8:1326-1333.
120. **Alleoni, Ana Cláudia Carraro.** Albumen Protein and Functional Properties of Gelation and Foaming. *journal of science and agriculture*. 2006, Vol. 63, 3, pp. 8:291-298.
121. **Omana, Dileep A., et al.** Proteomic analysis of egg white proteins during storage. *Proteomics*. 2011, Vol. 11, pp. 10:144–153.
122. **Pereira, Matheus M., et al.** Single-Step Purification of Ovalbumin from Egg White Using Aqueous Biphasic Systems. *Process Biochemistry*. 2016.
123. **Geng, Fang, et al.** Large-scale purification of ovalbumin using polyethylene glycol precipitation and isoelectric precipitation. *Poultry Science*. 2018, Vol. 0, pp. 6:1-6.
124. **Huang, Xiaoqin, et al.** Characteristics and antioxidant activities of ovalbumin glycated with different saccharides under heat moisture treatment. *Food Research International*. 2012, Vol. 48, 2012, pp. 7:866–872.
125. **Elzoghby, Ahmed O., Samy, Wael M. and Elgindy, Nazik A.** Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2012, Vol. 57, 2012, pp. 15:168–182.
126. **Nimalaratne, Chamila and Wu, Jianping.** Hen Egg as an Antioxidant Food Commodity: A Review. *Nutrients*. 2015, Vol. 7, pp. 20:8274–8293.
127. **Abeyrathne, E. D. N. S., Lee, H. Y. and Ahn, D. U.** Egg white proteins and their potential use in food processing or as nutraceutical and pharmaceutical agents—A review. *Poultry Science*. 2013, Vol. 92, pp. 8:3292–3299.
128. **Weijers, Mireille, et al.** Heat-induced denaturation and aggregation of ovalbumin at neutral pH described by irreversible first-order kinetics. *Protein Science*. 2003, Vol. 12, pp. 11:2693–2703.
129. **Masuelli, Martin Alberto.** Study of Bovine Serum Albumin Solubility in Aqueous Solutions by Intrinsic Viscosity Measurements. *Advances in Physical Chemistry*. 2013, Vol. 2013, p. 8.
130. **Rasmussen, Seth C.** Revisiting the Early History of Synthetic Polymers: Critiques and New Insights. *Ambix*. 2018, pp. 17:1-17.
131. **Shojaee, Mozghan, et al.** Fabrication and characterization of ovalbumin films for wound dressing applications. *Materials Science and Engineering C*. 2015, Vol. 48, 2015, pp. 7:158–164.
132. **Farrar, Gabrielle, Barone, Justin and Morgan, Abby.** Ovalbumin-Based Porous Scaffolds for Bone Tissue Regeneration. *Journal of Tissue Engineering*. 2010, Vol. 2010, p. 6.
133. **Mahobia, Swati, Bajpai, Jaya and Bajpai, Anil Kumar.** An In-vitro Investigation of Swelling Controlled Delivery of Insulin from Egg Albumin Nanocarriers. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2016, Vol. 15, 4, pp. 17:695-711.

134. **Miyamoto, Tetsuya and Homma, Hiroshi.** Detection and quantification of D-amino acid residues in peptides and proteins using acid hydrolysis. *proteins and proteomics*. 2017.
135. **Gharbi, Negar and Labbafi, Mohsen.** Effect of processing on aggregation mechanism of egg white proteins. *Food Chemistry*. 2018.
136. **Andersen, Catherine J.** Bioactive Egg Components and Inflammation. *Nutrients*. 2015, Vol. 7, pp. 25:7889-7913.
137. **Duan, Xiang, et al.** Effect of fertilization on structural and molecular characteristics of hen egg ovalbumin. *Food Chemistry*. 2017, Vol. 221, 2017, pp. 6:1340–1345.
138. **Visentini, Flavia F., et al.** Simulated gastrointestinal digestion of inclusion complexes based on ovalbumin nanoparticles and conjugated linoleic acid. *Food & Function*. 2019, p. 39.
139. **Roda, Rafael Poveda, et al.** Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007, Vol. 12, pp. 9:E10-E18.
140. **Simon, Jerine Peter and Prince, Sabina Evan.** Natural remedies for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced toxicity. *Journal of Applied Toxicology*. 2016.
141. **Wongrakpanich, Supakanya, et al.** A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and Disease*. 2018, Vol. 9, 1, pp. 8:143-150.
142. **Crofford, Leslie J.** Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013, Vol. 15, S3:S2, p. 10.
143. **Matsui, Hirofumi, et al.** The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2011, Vol. 48, 2, pp. 5:107–111.
144. **Ong, C.K.S., et al.** An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research*. 2007, Vol. 5, 1, pp. 16:19-34.
145. **Kołodziejska, Justyna and Kołodziejczyk, Michał.** Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2018, Vol. 56, 3, pp. 10:174–183.
146. **Ho, Kok Yuen, et al.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *Journal of Pain Research*. 2018, Vol. 11, pp. 12:1937–1948.
147. **Altman, Roy, et al.** Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*. 2015, Vol. 75, pp. 19:859–877.
148. **Soleimanpour, Maryam, et al.** The Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the Treatment of Patients With Hepatic Disease: A Review Article. *Anesth Pain Med*. 2016, Vol. 6, 4:e37822, p. 12.
149. **Saeedi, Majid, et al.** Enhancement of Dissolution Rate of Indomethacin Using Lquisolid Compacts. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011, Vol. 10, 1, pp. 9:25-34.
150. **Sweetman, Sean C, [ed.].** *Martindale: The Complete Drug Reference*. London : Pharmaceutical Press, 2009. p. 3694. Vols. Thirty-sixth edition. ISBN: 978 0 85369 840 1.

151. **Higton, Fred.** The Pharmaceutics of Ibuprofen. [ed.] K.D. Rainsford. *Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics*. s.l. : John Wiley & Sons, 2015, Vol. First Edition, CH:3, pp. 30:51-80.
152. **British Pharmacopoeia Laboratory Staff.** *British Pharmacopoeia*. London : The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2009. ISBN: 978 0 11 322799 0.
153. **Irvine, Jake, Afrose, Afrina and Islam, Nazrul.** Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018, Vol. 44, 2, pp. 11:173–183.
154. **Caballero, F., et al.** Characterization of alginate beads loaded with ibuprofen lysine salt and optimization of the preparation method. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014, Vol. 460, 2014, pp. 8:181-188.
155. **Vranic, Edina and Uzunovic, Alija.** Dissolution Studies of Physical Mixtures of Indomethacin with Alpha and Gamma Cyclodextrins. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2010, Vol. 10, 3, pp. 7:197-203.
156. **Aminabhavi, Tejrav M, et al.** Controlled release of therapeutics using interpenetrating polymeric networks. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2014, p. 20.
157. **Kincl, Maja, et al.** Study of Physicochemical Parameters Affecting The Release of Diclofenac Sodium from Lipophilic Matrix Tablets. *Acta Chim. Slov*. 2004, Vol. 51, p. 17:409–425.
158. **Zhai, Xue-Jia, et al.** Comparative Bioavailability and Tolerability of Single and Multiple Doses of 2 Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablet Formulations in Fasting, Healthy Chinese Male Volunteers. *Current Therapeutic Research*. 2013, Vol. 75, pp. 6:53–58.
159. **Sanlı, Oya, Ay, Nuran and Isiklan, Nuran.** Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)- grafted-poly(acrylamide)/sodium alginate blend beads. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007, Vol. 65, pp. 11:204-214.
160. **Patil, Jagadevappa S, et al.** Natural Polymer Based Mucoadhesive Hydrogel Beads of Nizatidine: Preparation, Characterization and Evaluation. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2016, Vol. 50, 1, pp. 11:159-169.
161. **Lin, Sean Xuqi, Chen, Dong Xiao and Abubakr, Nada.** Effects of Drying Methods on the Release Kinetics of Vitamin B12 in Calcium Alginate Beads. *Drying Technology: An International Journal*. 2009, Vol. 27, 11, pp. 8:1258-1265.
162. **Manjanna, K.M, Shivakuma, B and Pramod kumar, T.M.** Diclofenac Sodium Microbeads for Oral Sustained Drug Delivery. *International Journal of PharmTech Research*. 2009, Vol. 1, 2, pp. 11:317-327.
163. **Patel, Nachiket, et al.** Development and evaluation of a calcium alginate based oral ceftriaxone sodium formulation. *Prog Biomater*. 2016, Vol. 5, pp. 17:117-133.

164. **Shirizadeh, Babak, et al.** Tailored Hydrogel Microbeads of Sodium Carboxymethylcellulose as a Carrier to Deliver Mefenamic Acid: Transmucosal Administration. *Nat Pharm Prod.* 2017, p. 9.
165. **Singhvi, Gautam and Singh, Mahaveer.** in vitro drug release characterization models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research.* 2011, Vol. 2, 1, pp. 8:77-84.
166. **paarakh, M. padmaa, et al.** release kinetics - concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology.* 2018, Vol. 8, pp. 9:12-20.
167. **heng, jillian jin lyn, et al.** influence of ispaghula and zain coating on ibuprofen-loaded alginate beads prepared by vibration technology: physicochemical characterization and release studies. *sci pharma.* 2018, Vol. 86, 2, p. 24.
168. **Khatua, S., et al.** Development of diclofenac sodium-loaded alginate-PVP K 30 microbeads using central composite design. *DARU.* 2011, Vol. 19, 5, pp. 11:356-366.
169. **Kaur, Jasvir, et al.** Preparation and Characterization of Colon Targeted Beads of Indomethacin Using Chitosan and Chondroitin Sulphate. *International Journal of Scientific and Research Publications.* 2013, Vol. 3, 1, p. 10.
170. **Raut, Neha S, et al.** Zinc cross-linked hydroxamated alginates for pulsed drug release. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2013, Vol. 3, 4, pp. 9:194-202.
171. **Sushmitha, Kyaragari.** Development and characterization of combination of zidovudine and lamivudine liposomal drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Industrial Research.* 2018, Vol. 8, 3, pp. 10:192-201.
172. **Prezotti, Fabíola Garavello, Cury, Beatriz Stringhetti Ferreira and Evangelista, Raul Cesar.** Mucoadhesive beads of gellan gum/pectin intended to controlledelivery of drugs. *Carbohydrate Polymers.* 2014, Vol. 113, 2014, pp. 10:286-295.
173. **Ofokansi, Kenneth Chibuzor and Kenechukwu, Franklin Chimaobi.** Formulation Development and Evaluation of Drug Release Kinetics from Colon-Targeted Ibuprofen Tablets Based on Eudragit RL 100-Chitosan Interpolyelectrolyte Complexes. *ISRN Pharmaceutics.* 2013, Vol. 2013, p. 8.
174. **DUYGU, Dilek (YALÇIN), et al.** Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy for Biological Studies. *G.U. Journal of Science.* 2009, Vol. 22, 3, pp. 5:117-121.
175. **Dole, Manjusha N., et al.** Advance Applications of Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2011, Vol. 7, 2, pp. 8:159-166.
176. **Gaffney, Jeffrey S., Marley, Nancy A. and Jones, Darin E.** FOURIER TRANSFORM INFRARED (FTIR). [ed.] Elton N. Kaufmann. *Characterization of Materials.* Little Rock : John Wiley & Sons, Inc., 2012, pp. 32:1104-1135.
177. **Faghihzadeh, Fatemeh, et al.** Fourier transform infrared spectroscopy to assess molecular-level changes in microorganisms exposed to nanoparticles. *Nanotechnol. Environ. Eng.* 2016, Vol. 1, 1, p. 16.

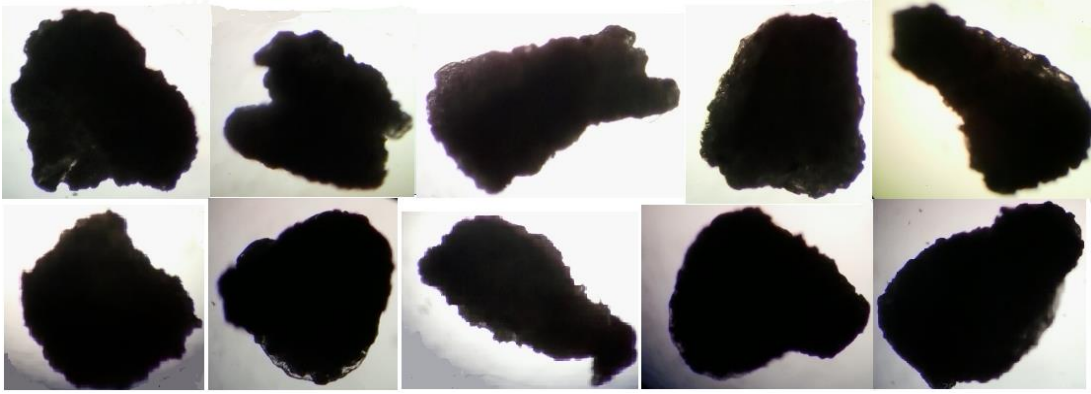
178. **Siregar, Chairany, Martono, Sudibyo and Rohman, Abdul.** Application of Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy coupled with multivariate calibration for quantitative analysis of curcuminoid in tablet dosage form. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018, Vol. 8, 08, pp. 6:151-156.
179. **Bellisola, Giuseppe and Sorio, Claudio.** Infrared spectroscopy and microscopy in cancer research and diagnosis. *Am J Cancer Res*. 2012, Vol. 2, 1, pp. 21:1-21.
180. **Zhang, Wei, et al.** Effect of Shape on Mesoporous Silica Nanoparticles for Oral Delivery of Indomethacin. *pharmaceutics*. 2019, Vol. 11, 4, p. 13.
181. **Garbacz, Patrycja and Wesolowski, Marek.** DSC, FTIR and Raman Spectroscopy Coupled with Multivariate Analysis in a Study of Co-Crystals of Pharmaceutical Interest. *Molecules*. 2018, Vol. 23, 2136, p. 19.
182. **jaiswal, sandeep kumar, et al.** preparation and evaluation of porous pellets loaded with indomethacin for controlled release. *journal of harmonized research in pharmacy*. 2016, Vol. 5, 3, pp. 17:139-155.
183. **Khazaeli, Payam, Pardakhty, Abbas and Hassanzadeh, Fereshteh.** Formulation of Ibuprofen Beads by Ionotropic Gelation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2008, Vol. 7, 3, pp. 8:163-170.
184. **Lotfipour, Farzaneh, Mirzaeei, Shahla and Maghsoodi, Maryam.** Evaluation of the effect of CaCl₂ and alginate concentrations and hardening time on the characteristics of Lactobacillus acidophilus loaded alginate beads using response surface analysis. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2012, Vol. 2, 1, pp. 8:71-78.
185. **Shivhare, Umesh D., et al.** Preparation of Microbeads by different Techniques and Study of their influence on Evaluation Parameters. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2013, Vol. 3, 3, pp. 10:279-288.
186. **Mandal, Sanchita, et al.** Development and evaluation of calcium alginate beads prepared by sequential and simultaneous methods. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, Vol. 46, 4, pp. 9:785-793.
187. **Delfiya, D. S. Aniesrani, Thangavel, K. and Amirtham, D.** Preparation of Curcumin Loaded Egg Albumin Nanoparticles Using Acetone and Optimization of Desolvation Process. *Protein Journal*. 2016, Vol. 2016, 35, pp. 12:124-135.
188. **Loveymi, Badir Delf, et al.** Design of vancomycin RS-100 nanoparticles in order to increase the intestinal permeability. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2012, Vol. 2, 1, pp. 14:43-56.
189. **Voo, Wan-Ping, et al.** Production of ultra-high concentration calcium alginate beads with prolonged dissolution profile. *The Royal Society of Chemistry*. 5, 2015, pp. 9:36687–36695.
190. **Ray, Rajat, et al.** Development and Evaluation of a New Interpenetrating Network Bead of Sodium Carboxymethyl Xanthan and Sodium Alginate for Ibuprofen Release. *Pharmacology & Pharmacy*. 2010, Vol. 2010, 1, pp. 9:9-17.

191. **Benfattoum, Kahina, et al.** Formulation characterization and in vitro evaluation of acacia gum–calcium alginate beads for oral drug delivery systems. *Polymers Advanced Technologies*. 2017, pp. 12:1-12.
192. **Sahare, Mithlesh and Dahima, Rashmi.** Formulation and Optimization of Preparative Variables of Gastroretentive Floating Beads of Famotidine by Ionotropic Gelation Technique. *Journal of Pharmacy Research*. 2012, Vol. 5, 10, pp. 6:5001-5006.
193. **Li, ZhaoQing, et al.** Study on shape optimization of calcium–alginate beads. *Advanced Materials Research*. 2013, Vol. 648, pp. 6:125-130.
194. **Smdrel, Polona, Bogataj, Marija and Mrhar, Aleš.** The Influence of Selected Parameters on the Size and Shape of Alginate Beads Prepared by Ionotropic Gelation. *Sci Pharm*. 2008, Vol. 76, pp. 13:77–89.
195. **Boppana, Rashmi, et al.** Interpenetrating network hydrogel beads of carboxymethylcellulose and egg albumin for controlled release of lipid lowering drug. *Journal of Microencapsulation*. 2010, Vol. 27, 4, pp. 8:337–344.
196. **Bayomi, Mohsen A.** Aqueous Preparation and Evaluation of Albumin-Chitosan Microspheres Containing Indomethacin. *DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY*. 2004, Vol. 30, 4, pp. 11:329–339.
197. **Jana, Sougata, et al.** Carbopol gel containing chitosan-egg albumin nanoparticles for transdermal aceclofenac delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014, Vol. 114, 2014, pp. 9:36-44.
198. **Heng, Jillian Jin Lyn, et al.** Influence of Ispaghula and Zein Coating on Ibuprofen-Loaded Alginate Beads Prepared by Vibration Technology: Physicochemical Characterization and Release Studies. *Sci. Pharm*. 2018, Vol. 86, 24, p. 12.
199. **Hassan, Maha A., Abou el Ela, Amal El Sayeh F. and El- Maraghy, Dalia A.** Ketorolac tromethamine floating beads for oral application: Characterization and in vitro/in vivo evaluation. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014, Vol. 2014, 22, pp. 11:349-359.
200. **Polowczyk, Izabela, Bastrzyk, Anna and Fiedot, Marta.** Protein-Mediated Precipitation of Calcium Carbonate. *Materials*. 2016, Vol. 9, 944, p. 16.
201. **Wolf, Stephan E., et al.** Strong Stabilization of Amorphous Calcium Carbonate Emulsion by Ovalbumin: Gaining Insight into the Mechanism of ‘Polymer-Induced Liquid Precursor’ Processes. *Journal of the American Chemical Society*. 2011, Vol. 2011, 133, pp. 8:12642–12649.
202. **Ofori-Kwakye, Kwabena, et al.** Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015.
203. **Odeku, Oluwatoyin A, Okunlola, Adenike and Lamprecht, Alf.** Formulation and In vitro Evaluation of Natural Gum-Based Microbeads for Delivery of Ibuprofen. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014, Vol. 13, 10, pp. 7:1577-1583.

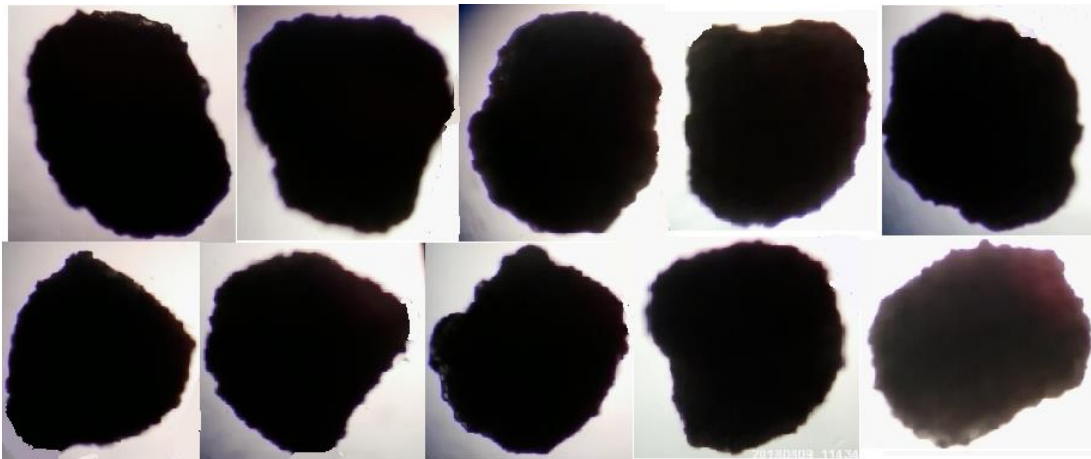
204. **Maderuelo, Cristina, Zarzuelo, Aránzazu and Lanao, José M.** Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*. 2011, Vol. 154, 2011, pp. 18:2-19.
205. **Ramukutty, S. and Ramachandran, E.** Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystals. *Cryst. Res. Technol.* 2012, Vol. 47, 1, pp. 8:31-38.
206. **Janićijević, Jelena, et al.** Modified local diatomite as potential functional drug carrier - a model study for diclofenac sodium. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015, p. 26.
207. **Aielo, Patricia B., et al.** Evaluation of Sodium Diclofenac Release Using Natural Rubber Latex as Carrier. *Materials Research*. 2014, Vol. 17, 1, pp. 7:146-152.
208. **Kumar, Gannu Praveen and Venu, K.** Agglomeration Tendency in Dry Pharmaceutical Granular Systems During Blending: De-Agglomeration Modeling Approaches. *BAOJ Nanotechnology*. 2015, Vol. 1, 1, p. 9.
209. **Silva, Thiago L. da, et al.** Evaluation of Incorporation of Diclofenac Sodium in Dried Sericin-Alginate Particles Prepared by Ionic Gelation Technique. *Chemical Engineering Transactions*. 2015, Vol. 43, pp. 6:829-834.
210. **Bawankar, RD, Sakarkar, DM and AK, Dorle.** confirmatory evidence other than hnmr spectroscopic technique for complex formation of diclofenac sodium with go-ghrita. *International Journal of Bioassays*. 2014, Vol. 3, 09, pp. 7:3218-3224.
211. **Shirke, S. H., Shete, A. S. and Doijad, R. C.** Enhancement of dissolution rate of indomethacin by kollicoat IR based solid dispersions. *Der Pharmacia Lettre*. 2015, Vol. 7, 8, pp. 10:64-73.
212. **Dupeyrón, Danay, et al.** Design of indomethacin-loaded nanoparticles: effect of polymer matrix and surfactant. *International Journal of Nanomedicine*. 2013, Vol. 2013, 8, pp. 11:3467-3477.
213. **Zhang, Gang-Chun, Lin, Hong-Liang and Lin, Shan-Yang.** Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012, Vol. 66, 2012, pp. 8:162-169.

الملاحق:

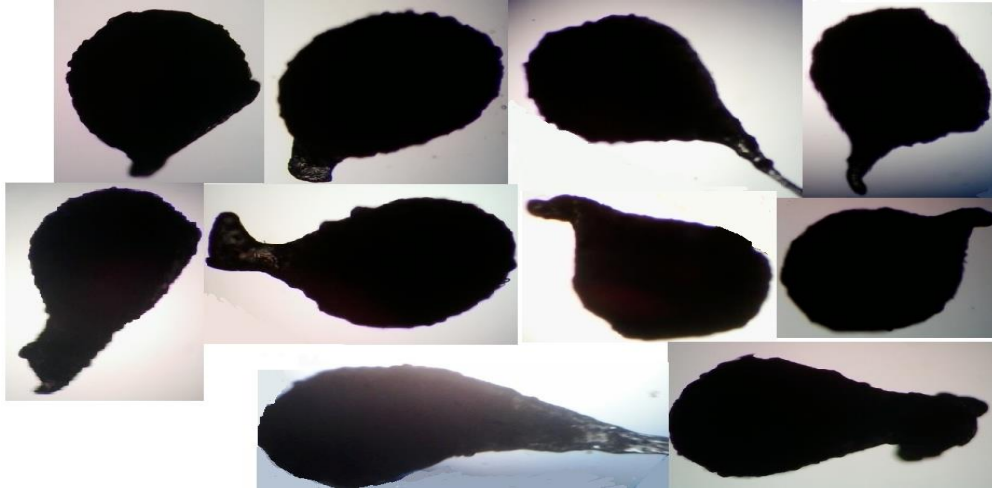
ملحق ١: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام ألجينات تركيز ١%.



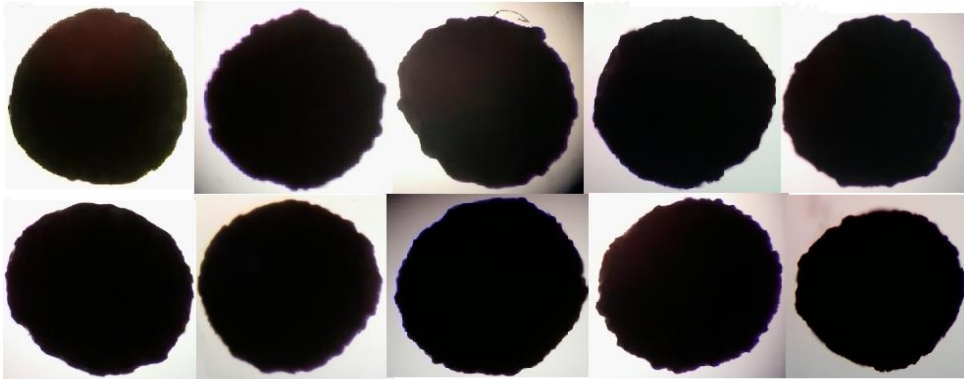
ملحق ٢: صور مجهرية لحبيبات محضرة باستخدام ألجينات تركيز ٢%.



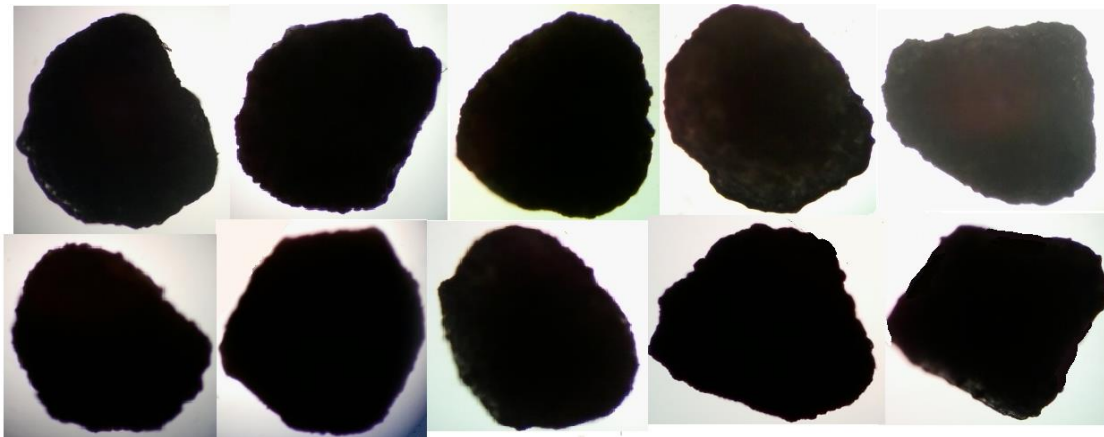
ملحق ٣: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٢سم.



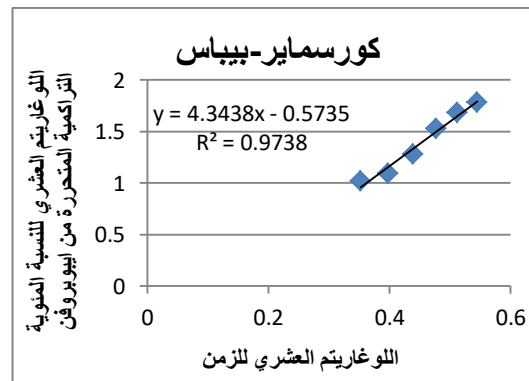
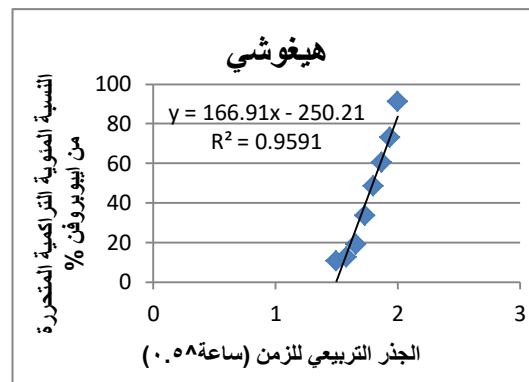
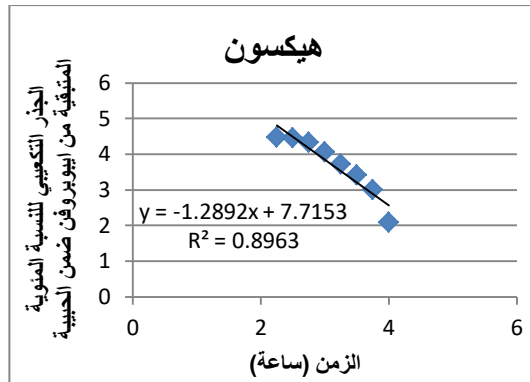
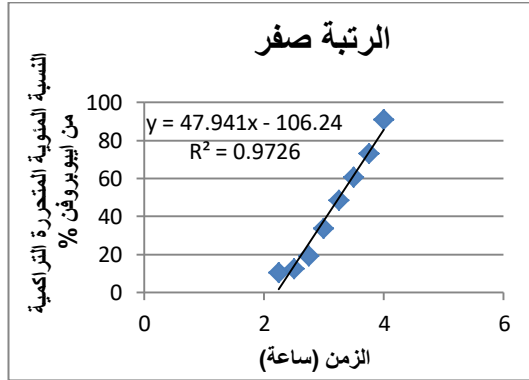
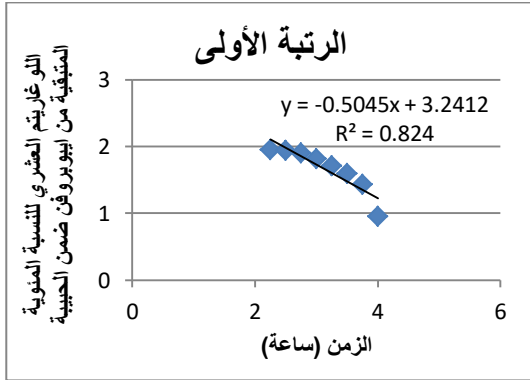
ملحق ٤: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ٥سم.



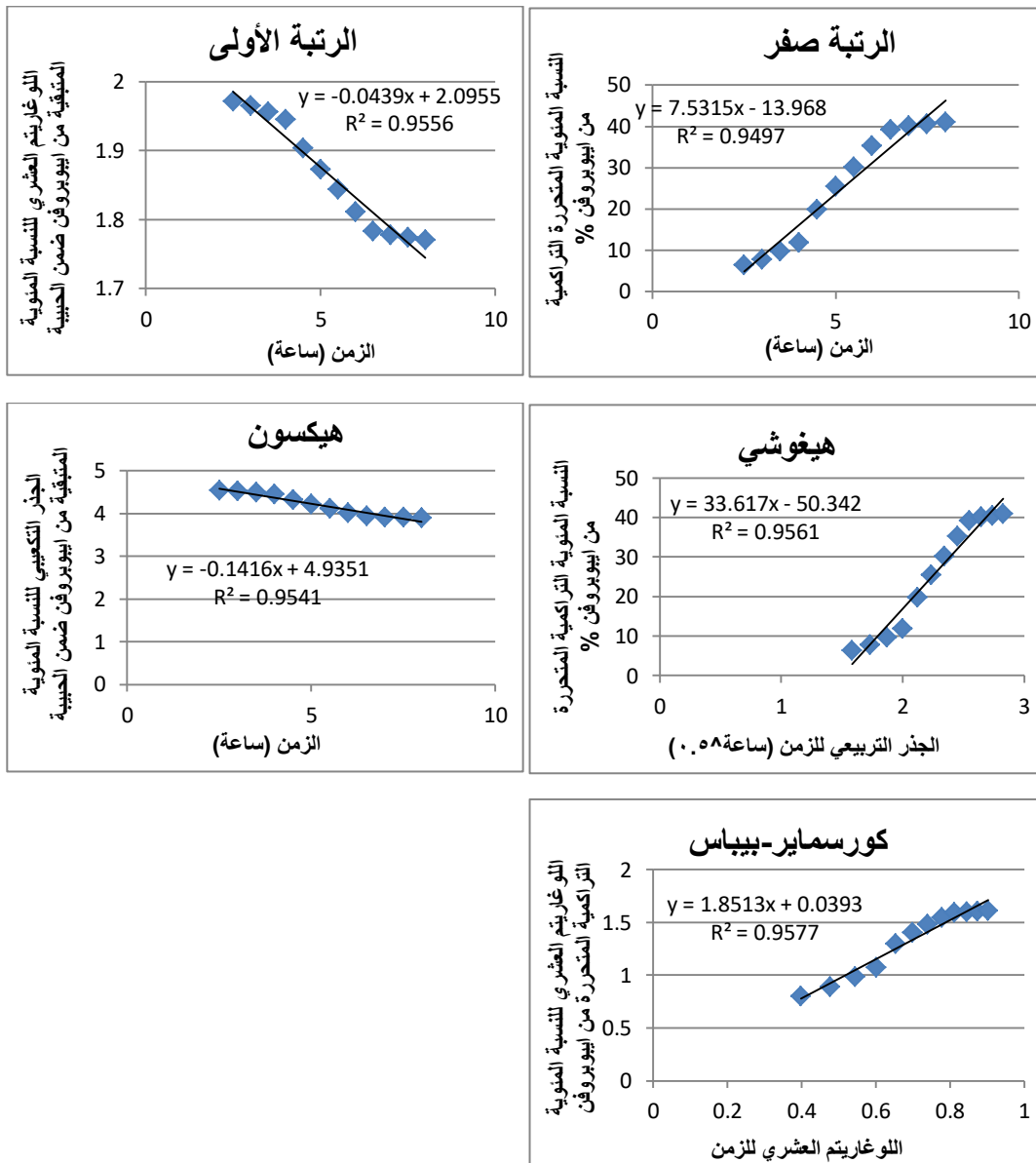
ملحق ٥: صور مجهرية لحبيبات محضرة على مسافة تنقيط ١٠سم.



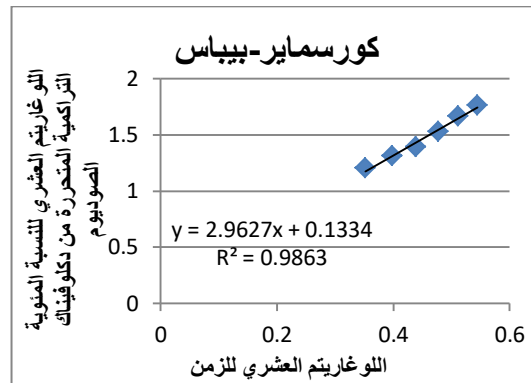
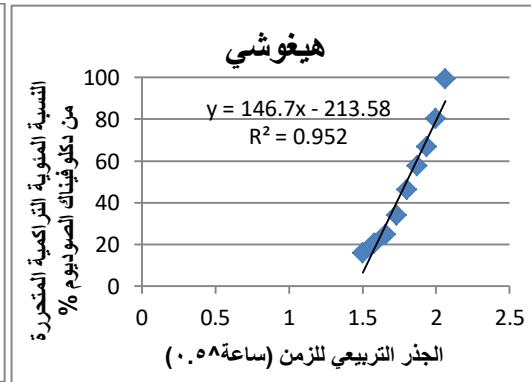
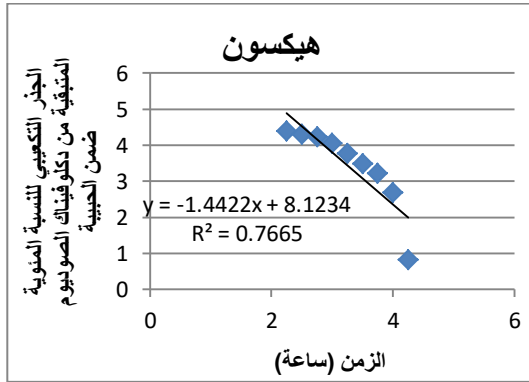
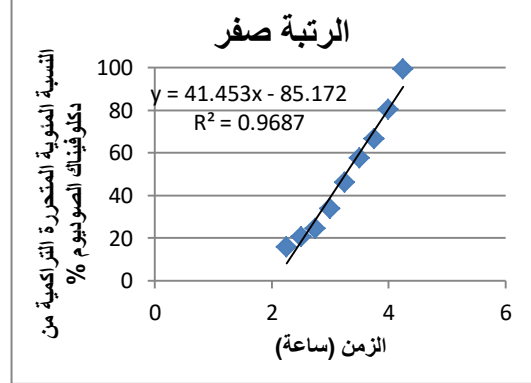
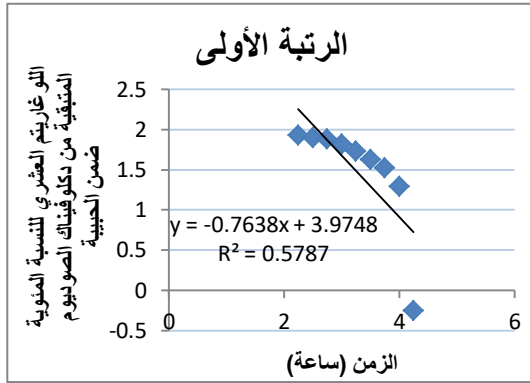
ملحق ٦: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر ايبوروفن من حبيبات أجنة (من دون ألبومين البيض).



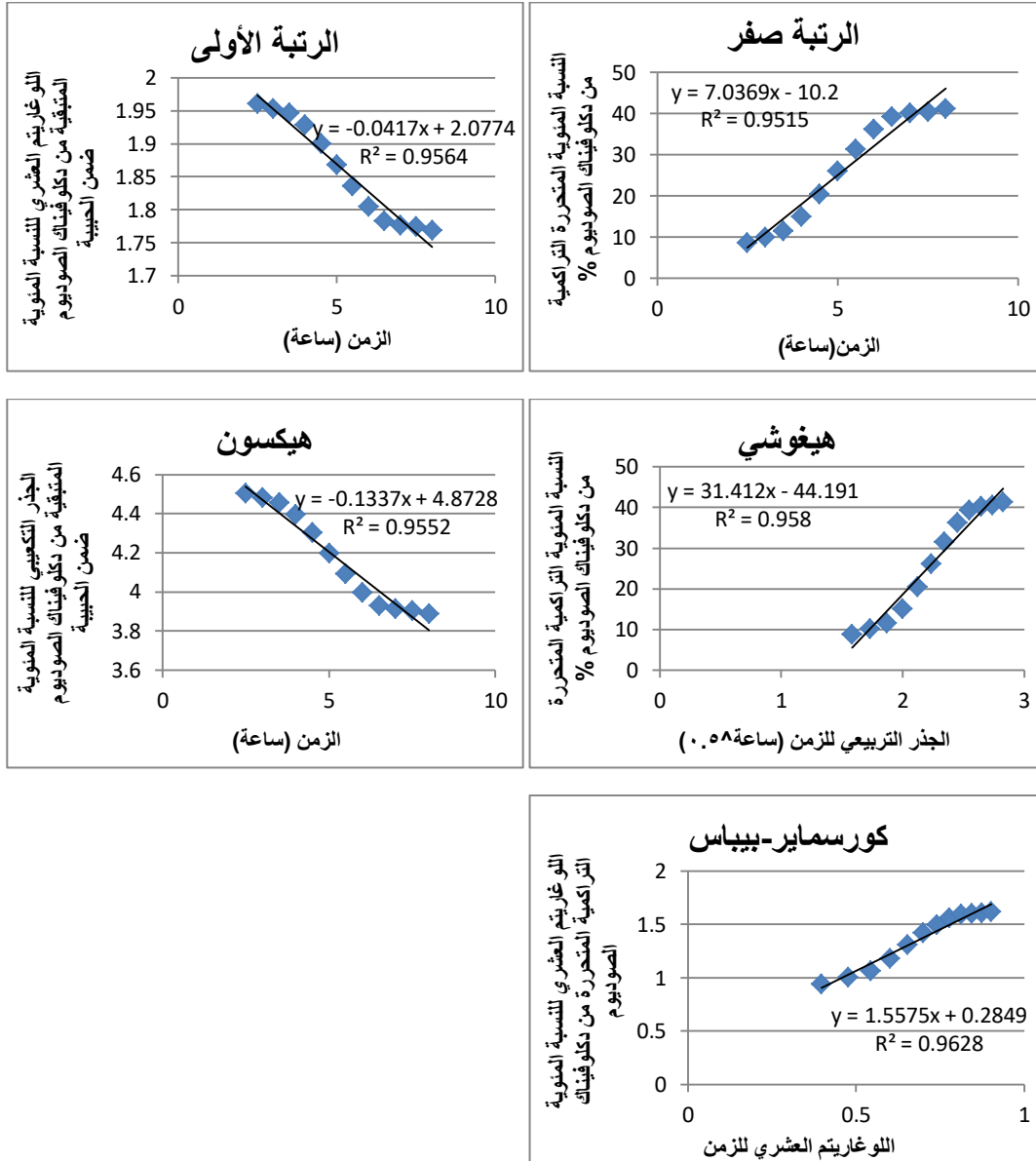
ملحق ٧: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر ايبوبروفن من حبيبات (أجينات + ألبومين البيض).



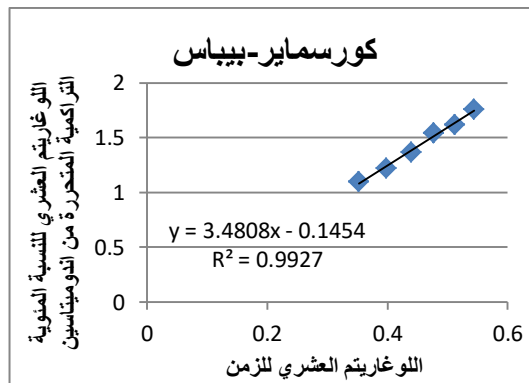
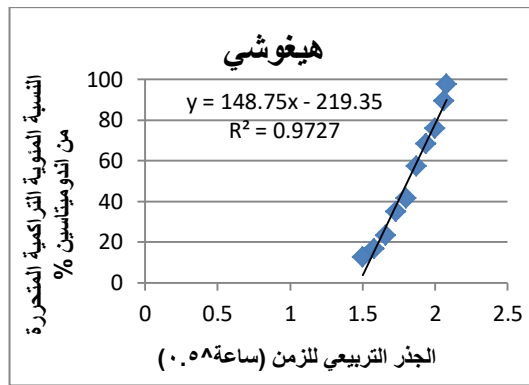
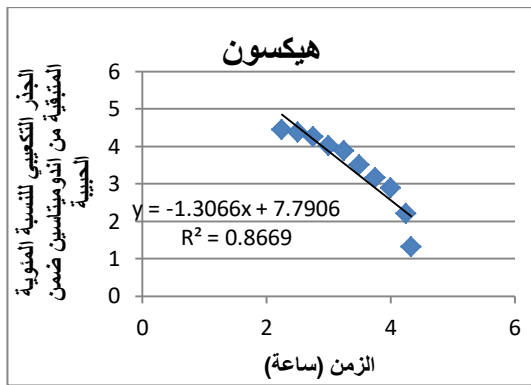
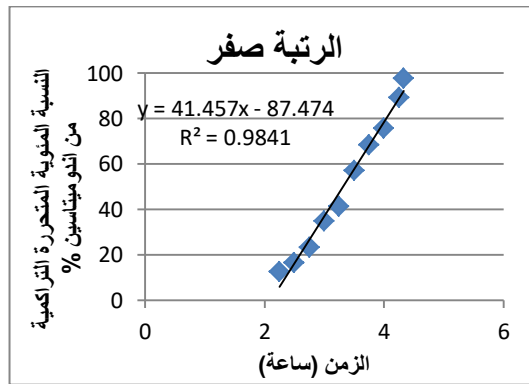
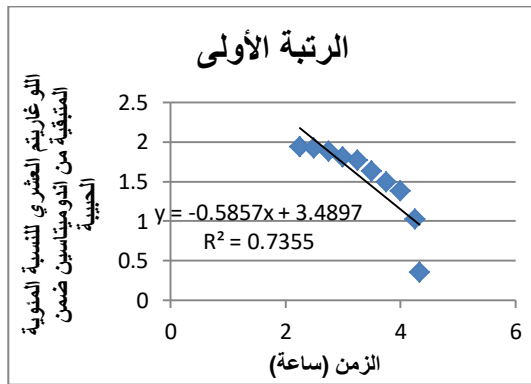
ملحق ٨: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات ألجينات (من دون ألبومين البيض).



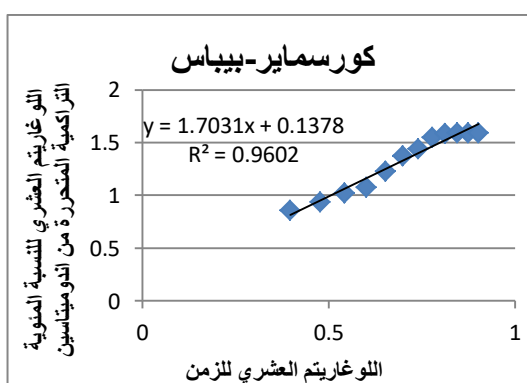
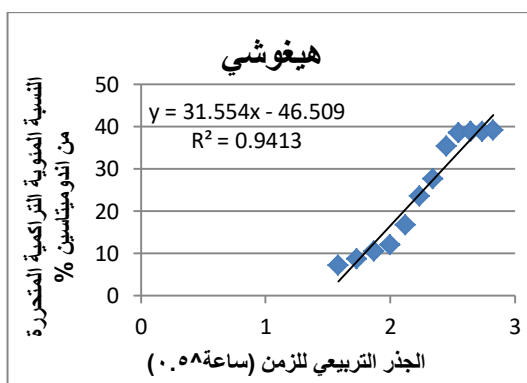
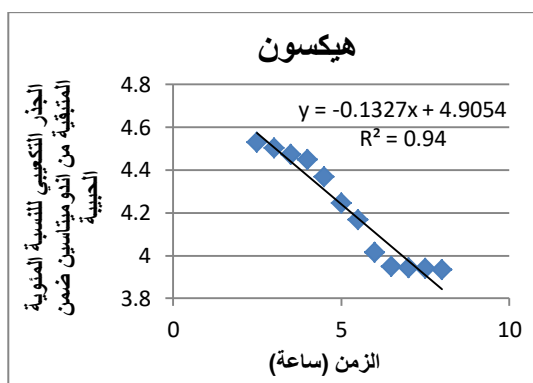
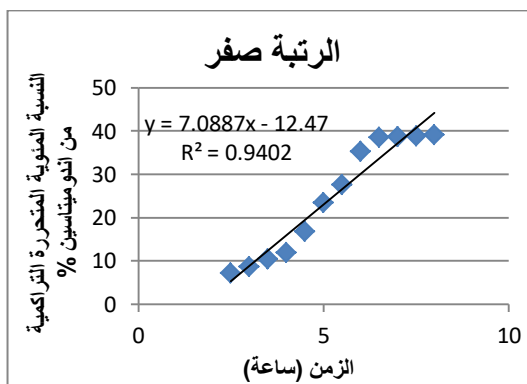
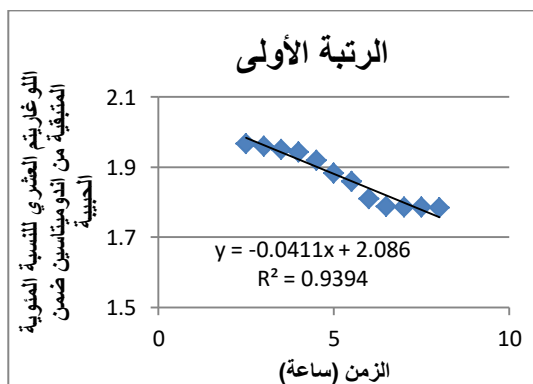
ملحق ٩: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر دكلوفيناك الصوديوم من حبيبات (ألجينات + ألومين البيض).



ملحق ١٠: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر اندوميتاسين من حبيبات ألجينات (من دون ألبومين البيض).



ملحق ١١: تطبيق المعادلات الرياضية على نتائج تحرر اندوميتاسين من حبيبات (ألجينات + ألبومين البيض).



The results showed that korsmeyer-peppas equation was the best fitting with drug release with R^2 between (0.957-0.992) and $n > 0.85$ which assures the ruling role of both "polymer chains expanding and surface erosion" in drug release. The chemical stability of drugs had also been studied by FTIR analysis, results showed that the three drugs were chemically stable in their formulations.

Abstract:

The true choice of drug delivery system is the essential key in the process of improving drug efficacy and safety, for the last years, researches focus on this idea; which caused the innovation of many novel drug delivery systems; that hydrogel beads is one of them.

In this research, hydrogel beads were chosen as a drug delivery system for some NSAIDs, sodium alginate was chosen as a polymer to prepare beads via crosslinking by calcium; A second polymer -ovalbumin-was used to improve the properties of prepared beads.

experimental work was divided to three sections, in first section: Ibuprofen beads had been prepared with calcium alginate. the effect of polymer concentration and crosslinking agent concentration on beads' properties had been studied. Some preparation parameters (dripping distance, preparation temperature) had also been evaluated. The results showed that rising excipients' concentration and Decreasing preparation temperature improved entrapment efficiency of ibuprofen in beads and affected drug release. Dripping distance had just affected beads' shape and as a result their size. As a result of this section, the formulation (sodium alginate 3%, calcium chloride 10%, dripping distance 5c.m, preparation temperature 25°C) was chosen.

In second section, ovalbumin had been added to the last chosen formulation, the effect of added ovalbumin concentration had been evaluated. Results showed that rising concentration of ovalbumin had improved drug entrapment efficiency and slowed down drug release, so as a result, the formula of highest concentration of ovalbumin (3%) was chosen.

In third section, the effect of changing drug model had been studied, beads loaded with different drugs (Sodium Diclofenac, Indomethacin) had been prepared. The properties of prepared beads were compared with the properties of ibuprofen beads. The results showed that beads of different drugs with similar solubility and converging molecular weights have similar properties, which suggest the possibility of application of the chosen formulation on many drugs with low solubility and low molecular weight.

In the fourth section, Drug release kinetics from beads were studied,

Syrian Arab Republic

Al-Baath University

Faculty of Pharmacy

Department of Pharmaceutical Chemistry

& Drug Quality Control



Preparation of Egg Albumin – Polysaccharide Beads and Monitoring Their Release of Some NSAIDs

A Dissertation Submitted for the Fulfillment Requirements for the
Award of the a-Degree of Master of Drug Quality Control

Submitted by the Student:

Salma Issa Atra

Supervisor:

Dr. Haifa Al-Ali

Lecturer at the Faculty of Pharmacy

Al-Baath University

Supervisor:

Dr. Dima Ibrahim

Lecturer at the Faculty of Pharmacy

Al-Baath University

2020 AD- 1441 H

Syrian Arab Republic
Al-Baath University
Faculty of Pharmacy
Department Of Pharmaceutical Chemistry
& Drug Quality Control



Preparation Of Egg Albumin _ polysaccharide Beads and Monitoring their Release of Some NSAID

A dissertation Submitted for the Fulfillment Requirements for
the Award of the a Degree of Master of Drug Quality Control

Submitted by the student:

Salma Issa Atra

Supervisor:

Dr.Dima Ibrahim

Lecturer at Faculty of pharmacy
Al-Baath University

Supervisor:

Dr. Haifa Al-Ali

Lecturer at Faculty of pharmacy
Al-Baath University

1441H - 2020AD