Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

PUA
Library
C

Preparation and Evaluation of Some Stomach-Retained Drug Delivery Systems

Thesis

Submitted to Department of Pharmaceutics

Faculty of Pharmacy - Alexandria University
In partial fulfillment of the
Requirements for the degree of

Master of Pharmaceutical Sciences

In

Pharmaceutics

P.U.A. Library
Libr. C
Faculty of Pharmacy
Serial No G-123
Classification 543

By

Nancy Abdel Hamid Magdy Abou Youssef
Demonstrator in the Department of Pharmaceutics –
Faculty of Pharmacy and Drug Manufacturing - Pharos University in Alexandria
B.Sc. in Pharmaceutical Sciences June 2004
Alexandria University

2011

الملخص العربي

تحضير و تقويم بعض أنظمة توصيل الدواء المحتجزة معديا

تستخدم أنظمة الدواء الفموية ذات الإنطلاق المحكم بكثرة لتحسين نتائج العلاج في العديد من الأدوية الهامة.
و بالرغم أن العديد من الدراسات قد اهتمت بالتحكم في طرق انطلاق الدواء، إلا أن إبطاء انطلاق الأدوية دون القدرة علي تحديد مكانها و احتجازها في المعدة يعد بلا جدوى. و لهذا فإن تصميم أنظمة لتوصيل الدواء ثنائية الوظيفة تستطيع التحكم في طريقة انطلاق الدواء بالإضافة إلى إطالة مدة بقاءه فى نافذة إمتصاص معينة، كالمعدة و الجزء العلوى من الأمعاء الدقيقة تعتبر من النقاط الجاذبة للبحث و التقييم. و تعرف هذه الأنظمة **بأنظمة توصيل الدواء المحتجزة معديا.**
تكفل هذه الأنظمة إبقاء الدواء بالمعدة لمدة أطول ، و إطالة الوقت المسموح به لإنطلاق الدواء،مما يؤدى إلى زيادة إمتصاص الدواء و ثبات نسبته بالدم ، و بالتالى خفض جرعات و تكرارية أخذ الدواء مما يساعد على تقليل سمية الدواء ومواظبة المريض. وتتفوق أنظمة توصيل الدواء المحتجزة معديا عن مثيلاتها من الأنظمة الأخرى فى قدرتها على إبقاء الجرعات الدوائية فى المعدة لمدة أطول، مما يؤدي إلى تحسين إمتصاص الأدوية ذات الصعوبة فى الذوبان، الأدوية ذات مواقع الإمتصاص الخاصة، الأدوية الغير مستقرة فى الوسط القلوى للأمعاء،و الأدوية ذات التأثير الموضعى فى الأجزاء العليا من الجهاز الهضمى كالمضادات الحيوية المستخدمة فى علاج البكتيريا الحلزونية المؤدية إلى قرح المعدة.

يمكن الحصول على هذه الأنظمة الدوائية بإستخدام العديد من الأساليب: كالأنظمة الطافية ، الأنظمة المنتفخة و المتمددة، الأنظمة اللاصقة حيويا ، ذات الكثافة العالية و ذات المغناطيسية.

وهناك العديد من العقاقير التي يمكن استخدامها كأمثلة جيدة لأنظمة توصيل الدواء المحتجزة معديا. و من هذه الأدوية عقار الريبوفلافين (فيتامين ب 2) و عقار المترونيدازول (مضاد حيوي للقضاء على البكتيريا الحلزونية) اللذان يمكن استخدامهما كنموذج لدراسة هذه الأنظمة.

الهدف من الرسالة المقدمة هو تحضير و تقويم بعض أنظمة توصيل الدواء المحتجزة معديا بإستخدام الأنظمة الطافية بتقنيات و أشكال صيدلية مختلفة (أنظمة آحادية و متعددة الوحدات) و بحث إمكانياتها فى إطالة مدة إبقاء الدواء بالمعدة وتأثيرذلك على حركية الدواء.

و تنقسم هذه الرسالة إلى جزئين:

الجزء الأول: تحضير و تقويم خرزات طافية من الكالسيوم بكتينيت المحتجزة بالمعدة المحضرة بطريقة الاستحلاب الهلامي

الجزء الثاني: تطوير و تقويم أنظمة طافية هلامية موضعية التكوين بهدف توصيل عقار المترونيدازول لموقعه الخاص بالمعدة

الجزء الأول:

تحضير و تقويم خرزات طافية من الكالسيوم بكتينيت المحتجزة بالمعدة المحضرة بطريقة الاستحلاب الهلامي

في هذا الجزء من الرسالة،تمت دراسة تحضير خرزات طافية من الكالسيوم بكتينيت المحتجزة بالمعدة بطريقة الاستحلاب الهلامي باستخدام عقار الريبوفلافين كنموذج دوائي. تم تحضير ثماني صياغات من خرزات الكالسيوم بكتينيت الطافية المحتجزة بالمعدة، بتركيزين للريبوفلافين و هما F_1 0.06% وF_2 0.1%. و كذلك دراسة تأثير المتغيرات المختلفة كتركيز البكتين و أوقات التجانس و المعالجة لتحضير الخرزات المناسبة, و التحقق من أهمية استخدام الجلوترالدهايد و اضافته إلي سائل المعالجة(0.5-2%w/v) لزيادة تماسك هيكل البكتين. كما تم تقويم الخرازات المحضرة على أساس المواصفات الفيزيائية كالنسبة المئوية للعائد ، شكل السطح الخارجي للخرزات، حجمها ، خصائص التدفق، الكثافة، الطفو و كذلك تم دراسة خصائص و معدلات إنطلاق العقار من الخرزات و حركية إنطلاق الدواء منها.و قد تم اختبار ثباتية الصيغ فى ظروف تخزين مختلفة و كذلك دراسة تأثير التخزين على جميع نقاط التقويم السابق ذكرها.

و قد أظهرت النتائج أن كثافة جميع خرزات الكالسيوم بكتينيت الطافية المحتجزة بالمعدة ≤ 1، كما كان الفارق الزمني للطفو أقل من دقيقة وقد استمر الطفو لأكثر من 24 ساعة في بيئة حمضية مماثلة للسائل المعدي. و ينسب هذا إلى نوع الزيت المعدني المستخدم (سائل بارافين) منخفض الكثافة بتركيز مناسب(20%W/W) لتأكيد سرعة و دوام الطفو و هي الخاصية المميزة لنظام **توصيل دواء محتجزة معديا** ناجح. كما أن جميع الصيغ المحضرة أنتجت خرزات كروية الشكل بخصائص تدفق جيدة و حجم موحد(2 mm -1.6).
أثبتت الدراسة أن حركية إنطلاق الدواء من الخرزات المحضرة في التركيزين F_1 و F_2 كانت سريعة. مع وجود أختلاف في معدل الإنطلاق. ولكن عند أستخدام الجلوترالدهايد 2% كمساعد للتصلب في الخرزات فقد أعاق الإنطلاق محتفظا بالدواء بالداخل (24 ساعة~$t_{50\%}$)، بينما عند أستخدام الجلوترالدهايد 0.5% فقد أدى إلى إنطلاق دوائي مناسب. ($t_{50\%}$= 3-4 hrs بالنسبة F_1 و F_2).
أظهرت نتائج **المسح المجهري الإلكتروني** للخرزات المصاغة؛ الهيكل المتماسك للخرزات كما بينت السطح الأملس للخرزات المدمجة مع **الجلوترالدهايد**. و قد أوضحت أيضا نتائج المسح المجهري الإلكتروني لصيغة $F_2CL_{0.5\%}$ بعد اختبار إنطلاق الدواء لمدة 48 ساعة أن الهيكل المتبقي من الخرزات عبارة عن مساحات جوفاء لا تحتوي على الدواء على العكس الحال في هيكل الصيغة $F_2CL_{2\%}$ بعد التعرض لذاك الأختبار.

أوضحت النتائج أن الصيغة $F_2CL_{0.5\%}$ هي الصيغة الأمثل لتحضير أنظمة الدواء ذات الإنطلاق المحكم المحتجزة معديا المحضرة بطريقة الاستحلاب الهلامي لانطلاق **الريبوفلافين** في الجزء العلوى من الأمعاء الدقيقة. فقد أعطت هذه الصيغة النسبة المئوية المثلى للعائد ، و خصائص تدفق جيدة و طفو لأكثر من 24 ساعة بالإضافة إلى الصيغة المطردة المطلوبة لانطلاق الريبوفلافين.
كما أكدت الدراسة على عدم وجود تغير في الشكل الخارجي و خصائص الطفو أو الإنطلاق لصيغة الخرزات $F_2CL_{0.5\%}$ في حالة تخزينها لمدة 6 أشهر في مناخ التخزين الطبيعي و لمدة 4 أشهر في ظروف تخزينية قاسية.
و في الختام،فإنه من الممكن استخدام خرزات الكالسيوم بكتينيت الطافية المحتجزة بالمعدة المحضرة بطريقة الاستحلاب الهلامي كحامل مناسب لنظم توصيل الدواء الطافية داخل المعدة كما يمكن التحكم في انطلاقها عن استخدام **الجلوترالدهايد** لتصلبها.

الجزء الثاني:

تطوير و تقويم أنظمة طافية هلامية موضعية التكوين بهدف توصيل عقار المترونيدازول لموقعه الخاص بالمعدة.

يتعامل هذا الجزء من الرسالة مع تحضير و تقويم أنظمة طافية هلامية موضعية التكوين بهدف توصيل عقار المترونيدازول لموقعه الخاص بالمعدة.
في هذا الجزء ,تم دراسة العديد من البلمرات المختلفة (صوديوم الجينات[3,4,5% w/v] ، الصمغ الجيلاني [0.5,0.75,1% w/v] و البكتين [0.5-1% w/v]) لتحضير الصيغة الجرعية السائلة التي يمكن تحويلها إلى رقعة هلامية يمكن احتجازها في وسط حمضي مماثل لسائل المعدة بطريقة الطفو. تعرف البلمرات المختارة بأنها ذات خصائص تبلور موضعي ، و عوامل تحفيز بلمرتها هي أيونات أحادية أو ثنائية موجودة بالوسط. الصيغ المحضرة تحتوي على كربونات الكالسيوم المنتشرة (0.5-2%) ، كمحفز للبلمرة (Ca^{++}) ، و عامل فوار ،سيترات الصوديوم (0.25%w/v) للتركيب مع ايونات الكالسيوم حتى يمنع بلمرة السوائل السابقة لأوانها كما يوجد عقار المترونيدازول منتشر في السائل المعد بنسبة 400 mg/10ml.

تم دراسة تأثير المتغيرات كنوع البلمرات و درجة تركيزها و تركيز كربونات الكالسيوم في التقدير التمهيدي للمتطلبات الأساسية ككونه قابلا للطفو و الصب (بما أنه صيغة جرعية سائلة). كما تم التحقق من استخدام الدهون بنسب 1:1، 1:1.5 و 1:2 للمحافظة على إنطلاق الدواء من هيكل الهلام الموضعي. كذلك تم تقييم الصيغ ذات التبلور الموضعي من حيث المواصفات الشكلية كاللزوجة ، الطفو، سعة البلمرة عند التلامس مع الوسط الحمضي و كذلك طرق إنطلاق المترونيدازول و حركية إنطلاقه و كذلك وصف طريقة إنطلاقه. كما تم إجراء اختبارات الثبات ذات الدورات المتعجلة المتتابعة للصيغ المثلى.

أظهرت الدراسات التمهيدية لإختبار المتطلبات الرئيسية للصيغ أهمية تركيز كل من البلمرات و كربونات الكالسيوم. فقد فشلت الصيغ التي تحتوي على نسب قليلة من البلمرات و/ أو كربونات الكالسيوم في تحضير صيغة قابلة للطفو. و لنأخذ في الحسبان ضرورة ايجاد حل وسط بين زيادة تركيز البلمر و لزوجة الصيغة السائلة. الصيغ التي تحتوي عل البكتين تخفق في تحقيق النقاط المذكورة أعلاه. محاولات اضافة السوربيتول 17%w/v الي الصيغ التي تحتوي تركيز عالي من البكتين لتقليل لزوجته و جعله قابل للصب أسفرت عن نتائج سلبية في تقويم الصيغة كلها. و على الجانب الأخر تم التأكد من أن الصيغ التي تحتوي على الألجينات (3,4%w/v) و كذلك التي تحتوي على الصمغ الجيلاني (0.5,0.75,1% w/v) في وجود كربونات الكالسيوم بما لا يقل عن 1%w/v هى صيغ قابلة للصب و جيدة الطفو..

قد أوضحت الدراسة أن من بين صيغ الالجينات المختلفة ، وجد أن $Alg_{4\%}C_{2\%}$ هي الصيغة الموثوقة المطردة لإنطلاق المترونيدازول بينما الصيغ الأخرى للألجينات و الصمغ الجيلاني تتميز بسرعة إنطلاق المترونيدازول. لذلك تم الحصول على الإنطلاق المحكم البطئ للمترونيدازول عن طريق إدماج الدهون في السائل المعد بتقنية التجانس لأن تقنية التكوير بالإنصهاركانت غير ملائمة. و قد استخدمت الدهون مثل جليسريدات المونوسيترات ، البريسيرول و الكمبريتول بنسب مختلفة مع الدواء. و تتميز هذه الدهون بانخفاض كثافتها و خصائص الاستحلاب،و السلامة و إمكانية انطلاق الدواء المطردة. و كانت أفضل النتائج للصيغ التي تحتوي على جليسريدات المونوسيترات.
و أظهرت النتائج أن أفضل الصيغ هي:GMS 1:1 Mz :$Alg_{3\%}C_{1\%}$ و GMS 1:1 Mz: $G_{1\%}C_{1\%}$ و قد نجحت هذه الصيغة (الإنطلاق المحكم و توصيل العقار المحتجز معديا) في توصيل المترونيدازول بنمط بطئ محكم عن طريق الإنتشار من هيكل الرقعة الهلامية بالمعدة. كما أظهرت لزوجة قابلة للصب، بلمرة و طفو فوري مع استمرار الطفو في الوسط الحمضي لأكثر من 24 ساعة بالإضافة إلى النمط المطرد المرجو لإنطلاق المترونيدازول.
و قد أثبتت اختبارات الثبات ذات الدورات المتعجلة المتتابعة للصيغ قي درجات حرارة متناوبة أثناء التخزين (40ºC) و (4ºC) ثبات صيغة المستحلب كما لم يظهر أى تغيير في الشكل الخارجي أو خصائص الطفو أو الإنطلاق.
و في الختام، فقد أثبتت الدراسة أنه من الممكن استخدام الأنظمة الهلامية موضعية التكوين التي تحتوي على عامل فوار كحامل مناسب لنظم توصيل الدواء الطافية داخل المعدة. و يمكن التحكم بإنطلاق الدواء من هذه الأنظمة عن طريق إدماج الدهون بطريقة الأستحلاب.