PUA
Library
C
Pharos University in Alexandria

Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

P.U.A. Library
Library C
Faculty of: Pharmaceutical
Serial No: 6L161
Classification: 615.1

Formulation and Evaluation of Some Pulsatile 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

by

Amira Sayed Mahmoud Hanafy
B.Sc. in Pharmaceutical Sciences
Alexandria University, 2008

2013

الملخص العربي

نظم إنطلاق الدواء النبضية هي نظم ينطلق فيه الدواء فجأة بعد فترة زمنية محسوبة لا ينطلق فيها الدواء، ويكون ذلك متمشيًا مع إيقاع الساعة البيولوجية للمرض. هذا النوع من الصياغات يتمتع بالعديد من الفوائد ، بالتحديد للأدوية التي تتولد لها مقاومة إذا انطلقت بمعدل ثابت. مثال للأمراض التي لها إيقاع بيولوجي معروف: التهاب المفاصل، نوبات الربو الليلية، وقرح القناة الهمضية.

تم اختيار عقار الفالسرتان للدراسة، وهو أحد مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II ممتدة المفعول، ويُستخدم في علاج ضغط الدم المرتفع.

تنقسم هذا الرسالة إلى ثلاثة أجزاء:

الجزء الأول: صياغة وتقويم أقراص لُب-في-قالب النبضية للفالسرتان

يهدف هذا الجزء إلى تحضير وتقويم نوعين من الأقراص: أقراص ينطلق منها الدواء دفعة واحدة، وأخرى طافية ينطلق منها الدواء على دفعتين بعد فترة زمنية معينة لا يحدث خلالها أي انطلاق للدواء. هذا النوع من الصياغات يتم تحضيره للحصول على أعلى إمتصاص للدواء بعد تعاطيه، ولتحسين توافره الحيوي.

تتكون أقراص لب-في-قالب من لب أقراص، وقالب غير ذائب، وطبقة بلمر سطحية. تم في هذا الجزء تحضير أقراص اللُب باستخدام مزيج من الدواء مع إيروسيل، وستيرات الماغنسيوم، أفيسيل PH-101، بالإضافة إلى كروس كرميلوز صوديوم كمادة مفتتة. حُضرت خمس صياغات (C0, C1, C2, C5, C6) تحتوي على تركيز (صفر،١، ٢ ،٣ ، ٥ ، ٦ ملجم) من كروس كرميلوز صوديوم على التوالي. حُضرت الأقراص بالكبس المباشرللخليط السابق.

تم تعيين اختلاف الوزن للأقراص، السُمك، تجانس القُطر، الصلابة، والتفتت. كما أُجريت دراسة لسرعة انطلاق الدواء من الأقراص. أُجريت تجارب مسعر المسح التبايني على مسحوق الدواء، مزيج الدواء مع الإضافات المستخدمة، وصياغات لُب الأقراص.

أُختيرت الصياغة C5، التي أعطت أعلى سرعة إنطلاق للدواء، لتحضير ست صياغات (F1-F6) لأقراص تتكون من لُب قرص في قالب من إيثيل سيليولوز، مغطى بطبقة سطحية من بلمر ألجينات الصوديوم أو كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم أو هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز بكميات مختلفة. دُرس تأثير الطبقة السطحية على الزمن الذي يسبق إنطلاق الدواء، وعلى سرعة إنطلاق الدواء من الأقراص. أُجريت تجارب إنطلاق الدواء من الأقراص في وسط حمضي ذو أس هيدروجيني ١,٢ لمدة ساعتين، يتبعه وسط قاعدي ذو أس هيدروجيني ٦,٨ لمدة أربع ساعات ونصف.

دُرس تأثير التخزين لثلاثة أشهر على الصياغات المختارة (F5, F6) عند درجة حرارة ٢٥°م ونسبة رطوبة ٦٠٪، كذلك عند ظروف تخزين معجلة عند درجة حرارة ٤٠°م ونسبة رطوبة ٧٥٪. كما أُجريت دراسة تصوير بالأشعة السينية للأقراص بعد تناولها فمويًا في اثنين من المتطوعين الأصحاء.

دلت نتائج الدراسة على ما يلي:

١- أُختيرت الصياغة C5 كأحسن صياغة مع أعلى إنطلاق للدواء، بجانب عدم تأثر زمن تأخر إنطلاق الدواء بعد تحضير أقراص لب-في-قالب.

٢- اجتازت أقراص اللب المُحضرة جميع متطلبات دستور الأدوية الأمريكي للأقراص.

٣- المنحنى الحراري للدواء انخفض واتسع بطريقة ملحوظة في حالتي المزيج وصياغة لب الأقراص، مما قد يرجع إلى تحويل الدواء من الحالة البلورية إلى غير البلورية نتيجة إدمصاص الإيروسيل.

٤- ازداد زمن التأخر قبل إنطلاق الدواء بزيادة كمية البلمر المُكوّن للطبقة السطحية للقرص، مما نتج عنه تقليل سرعة إنطلاق الدواء من الأقراص.

٥- أظهرت الصياغة F2 أفضل زمن تأخر قبل إنطلاق الدواء (ساعتان) يتبعه أسرع إنطلاق للدواء، كما أنها أقراص طافية. تم تحوير هذه الأقراص لإنتاج أخرى غاطسة (F5)، وذلك بإضافة سلفات الباريوم للإيثيل سيليولوز المُكوّن للقالب. ينطلق الدواء من هذا الصياغة في نبضة واحدة بعد فترة تأخر إنطلاق لمدة ساعتين.

٦- حُوّرت الصياغة (F2) للحصول على صياغة طافية (F6) يخرج منها الدواء على نبضتين بينهما فترة عدم إنطلاق للدواء مدتها (ساعتان). تم تحضير هذه الصياغة بوضع ٥٥ ملجم من مزيج الدواء والإضافات في الأسفل، يليه قالب الإيثيل سيليولوز المحتوي على لُب قرص (٥٥ ملجم)، ثم يُغطى بالطبقة السطحية، ويُكبس مباشرةً للحصول على الأقراص.

٧- إنطلاق الدواء من الصياغتين (F5, F6) يتبع نموذج معادلات كورسماير-بيباس، وفايبول على التوالي.

٨- لم يحدث أي تغير ملحوظ في إنطلاق الدواء من الأقراص قبل وبعد التخزين لكلا الصياغتين F5 وF6.

٩- التصوير بالأشعة السينية أظهر الصياغة F5 غاطسة في البواب على الأقل لساعتين، في حين أن أقراص الصياغة F6 ظهرت طافية في المعدة لثلاث ساعات.

نستنتج مما سبق أن نظام الأقراص على هيئة لُب-في-قالب هو نظام واعد لانطلاق الدواء لمعادلة ارتفاع ضغط الدم في الساعات الأولى من اليوم، مع زيادة التوافر الحيوي للدواء.

الجزء الثاني بعنوان: صياغة وتقويم صياغات نبضية بنظام الساعة الزمنية للفالسرتان

نظام الساعة الزمنية يتميز بفترة تأخر زمنية قبل انطلاق الدواء من الصياغة لا تعتمد على زمن بقاء الصياغة في المعدة أو الإنزيمات المعوية أو حركة المعدة أو الأس الهيدروجيني للقناة الهضمية. يتكون هذا النظام من لب أقراص يغلفه شمع الكارنوبا وشمع النحل مضافًا لهم مادة منشّطة للسطوح. الزمن الذي يسبق إنطلاق الدواء هو الزمن اللازم لاستحلاب خليط الشمع وتفتته بمساعدة المادة المنشّطة للسطوح.

يهدف هذا الجزء إلى تصميم وتقويم نظام الساعة الزمنية النبضية الذي ينطلق منه الدواء بعد زمن محدد لا يعتمد على الأس الهيدروجيني للقناة الهضمية.

أُختيرت الصياغة C5 لتحضير صياغات أقراص الساعة الزمنية، وتم تعيين تجانس الوزن للأقراص، السُمك، تجانس القُطر، الصلابة، والتفتت. تم وزن لُب الأقراص، ثم رشها بمحلول إيثيل سيليولوز كحولي، ثم تم تجفيفها في فرن عند حرارة ٦٠°م، وأخيرًا تم تبريدها. بعد ذلك تم رشها بمزيج مائي لخليط من الشمع مع هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز والمادة المنشطة للسطوح. بعد رش كل طبقة من المزيج المائي، يتم حساب نسبة الزيادة في وزن الأقراص. تم تحضير خمس صياغات لأقراص الساعة الزمنية بنسب زيادة وزن مختلفة، وهم: B5 (٥٪)، B10 (١٠٪)، B20 (٢٠٪)، CW5 (٥٪)، و BW5 (٥٪).

كما تمت دراسة تأثير سُمك طبقات الغلاف على إنطلاق الدواء من الأقراص. أُجريت تجارب إنطلاق الدواء من الأقراص في وسط حمضي ذو أس هيدروجيني ١,٢ لمدة ساعتين، يتبعه وسط قاعدي ذو أس هيدروجيني ٦,٨ لمدة أربع ساعات ونصف. كما تمت دراسة تأثير الأس الهيدروجيني على إنطلاق الدواء باستخدام وسط حمضي ذو أس هيدروجيني ١,٢ لمدة ست ساعات ونصف.

لدراسة نفاذية الدواء خلال الأنسجة البيولوجية بعد إنطلاقه من الصياغة، أُجريت تجربة باستخدام وسطين؛ وسط عضوي هو الأوكتانول كطبقة علوية، ووسط حمضي يتبعه وسط قاعدي مماثلا لذلك المستخدم في تجارب إنطلاق الدواء السابقة كطبقة سفلية.

دُرس تأثير التخزين لثلاثة أشهر على الصياغة المختارة (B5) عند درجة حرارة ٢٥°م ونسبة رطوبة ٦٠٪، كذلك عند ظروف تخزين معجلة عند درجة حرارة ٤٠°م ونسبة رطوبة ٧٥٪.

دلت نتائج الدراسة على الآتي:

١- اجتازت أقراص اللب المُحضرة جميع متطلبات دستور الأدوية الأمريكي للأقراص.

٢- أظهرت الصياغات B5، B10، B20 زمن تأخر قبل إنطلاق الدواء ٢,٥، ٣، ٤,٥ ساعة على التوالي. هذا الزمن متناسب مع سُمك كسوة القرص، ولا يتأثر بالأس الهيدروجيني للوسط.

٣- أظهرت الصياغة B5 أفضل زمن قبل إنطلاق الدواء (ساعتان ونصف) يليه أسرع إنطلاق للدواء، والذي يتبع نموذج فايبول.

٤- وأظهرت الصيغتان CW5 وBW5 زمن تأخر ساعتين وثلاث ساعات على الترتيب، ولم يحدث تغيير ملحوظ في معدل إنطلاق الدواء. لكن يُفضّل استخدام خليط من شمعي النحل والكارنوبا لكسوة الأقراص للحصول على بريق جيد وتسهيل البلع.

٥- دلت تجارب انطلاق الدواء في وسطين على أن الدواء يتوزع بين الطبقتين المائية والعضوية بنسبة ١:٧ على التوالي، مما يدلل على نفاذية الدواء خلال الأغشية البيولوجية بكفاءة بعد إنطلاقه من الصياغة في البواب؛ وهو مكان إمتصاص الدواء.

٦- لم يحدث أي تغير ملحوظ في إنطلاق الدواء من الأقراص قبل وبعد التخزين لثلاثة شهور.

نستنتج مما سبق أن نظام أقراص الساعة الزمنية هو نظام ناجح يمكن استخدامه للانطلاق النبضي للفلسرتان بطريقة لا تعتمد على الأس الهيدروجيني. يُمكن تحضير صياغات لها زمن تأخر يسبق إنطلاق الدواء يُتحكم فيه عن طريق سُمك كسوة الأقراص، ويتبعه إنطلاق سريع وكامل للدواء.

الجزء الثالث بعنوان: صياغة وتقويم صياغات نبضية بنظام كبسولات الشطائر للفالسرتان

يهدف هذا الجزء إلى صياغة وتقييم كبسولات الشطائر أحادية النبض للفالسرتان، وينطلق الدواء منها بعد زمن تأخر معين في الصباح الباكر، ليتناسب مع زيادة ضغط الدم المتوقعة، وذلك لتحقيق أقصى قدر من الكفاءة ، وبالتالي تحسين التوافر الحيوي للدواء.

كبسولات الشطائر تُعدّ وسيلة مناسبة لإطلاق الدواء على طول الجهاز الهضمي بعد فترة تأخر محددة سلفًا .وتتألف أساسًا من كبسولة داخل أخرى، وتتم تعبئة المساحة بينهما ببلمر أو أكثر. يُمكن السيطرة على إنطلاق الدواء من مثل هذا النظام عن طريق تغيير نوع و/أو كمية البلمر المستخدمة أو حتى بإضافة مادة قابلة للذوبان، مثل اللاكتوز، وخلطها بالبلمر.

تم تحضير كبسولة الشطيرة عن طريق إدخال كبسولة معدة مسبقا (حجم 3) (تحتوي على الفالسرتان مع كروس كرميلوز صوديوم وإيروسيل) داخل كبسولة أكبر (حجم صفر) . تم ملئ الفراغ بين الكبسولتين ببلمرات مختلفة وتشمل ألجينات الصوديوم، كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز، شيتوزان أو صمغ الكزانتان، منفردين أو على هيئة مخاليط بنسب متنوعة. وبالتالي تم إعداد تسع صياغات مختلفة (F1 → F9).

خضعت الكبسولات الداخلية لاختبارات اختلاف الوزن والتفتت (في وسط قاعدي ذو أس هيدروجيني ٦,٨)، بينما خضعت كبسولات الشطائر لاختبارات اختلاف الوزن والتفتت (في وسط حمضي ذو أس هيدروجيني ١,٢ لمدة ساعتين، يتبعه وسط قاعدي ذو أس هيدروجيني ٦,٨ حتى تنفجر الكبسولات)

كما استُخدم مسعر المسح التباييني لوصف السلوك الحراري للكيتوزان، ألجينات الصوديوم، كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم، وصمغ الكزانتان، منفردين، بالإضافة إلى خليط من للكيتوزان مع ألجينات الصوديوم أو كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم (١:١)، وخليط صمغ الكزانتان مع كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم (١:١).

عُرضت كبسولات الشطائر لدراسة امتصاص الماء، بعد وزنها بدقة، في وسط حمضي ذو أس هيدروجيني ١,٢ لمدة ساعتين، يتبعه وسط قاعدي ذو أس هيدروجيني ٦,٨ حتى تنفجر الكبسولات، وتم حساب نسبة امتصاص الماء في أوقات محددة.

أُجريت تجارب إنطلاق الدواء من كبسولات الشطائر في وسط حمضي ذو أس هيدروجيني ١,٢ لمدة ساعتين، يتبعه وسط قاعدي ذو أس هيدروجيني ٦,٨ لمدة أربع ساعات.

دلت نتائج الدراسة على الآتي:

١- اجتازت الكبسولات الداخلية المُحضرة جميع متطلبات دستور الأدوية الأمريكي للأقراص.

٢- وفقًا لنتيجة دراسة التفتت لكبسولات الشطائر، تم اختيار الصياغات F1، F4، F6، F7، F8 لعمل اختبارات مسعر المسح التباييني ودراسة امتصاص الماء وانطلاق الدواء. كانت تلك الصياغات قادرة على التماسك على الأقل لساعتين في الوسط الحمضي دون تفتت (وذلك باستثناء الصياغة F4 التي تحتوي على الكيتوزان، وذلك لمقارنة الصياغات الأخرى بها).

٣- أثبتت دراسة مسعر المسح أن هناك تفاعل بين ألجينات الصوديوم والكيتوزان (١:١)، بينما لا يوجد أي تفاعل في مخلوطي: كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم مع الكيتوزان (١:١)، وصمغ الكزانتان مع كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم (١:١).

٤- البلمرات المستخدمة في ملئ الفراغ بين الكبسولتين نتج عنها معدل سرعة انطلاق للدواء وفقًا للترتيب التالي:

ألجينات الصوديوم مع الكيتوزان (F6) > الكيتوزان (F4) > الكيتوزان مع كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم (F7) > صمغ الكزانتان مع كربوكسي ميثيل سيليولوز صوديوم (F8) > هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز(F1)

٥- حيث أن الصياغة F6 أظهرت أفضل زمن تأخر (ساعتان)، وانطلاق سريع للدواء بعده، تم اختيارها كأفضل صياغة لكبسولات الشطائر. انطلاق الدواء منها يتبع نموذج فايبول.

للتلخيص، يُمكن استخدام نظام كبسولات الشطائر لتوصيل الفالسرتان بطريقة نبضية بزمن تأخر وسرعة انطلاق مناسبين، واللذان يُمكن التحكم فيهما بتغيير نوع و/أو كمية البلمر المستخدمة داخل الفراغ بين الكبسولتين.