تحضير ومراقبة جودة الحبيبات الحاوية على الكيتوبروفين

*د. هيفاء العلي

(الإيداع: 26 شباط 2020 ، القبول: 29 حزيران 2020)

المخلص:

تم في هذا البحث تطوير نظام إيتاء فموي مضبوط التحرر للكيتوبروفين بطريقة التهلم الأيوني، وذلك باستخدام ألجينات الصوديوم كحامل بوليميري وكلوريد الكالسيوم كعامل مصالب، وذلك بهدف الحصول على حبيبات كروية آجلة التحرر ذات توافر حيوي أفضل من الأشكال التقليدية وأقل تأثيرات جانبية على العضوية الحية.

تم اختيار الكيتوبروفين نموذجاً دوائياً وذلك لشيوع استخدامه وترافقه مع بعض الآثار الجانبية (مخرش للمخاطية المعدية). يهدف هذا البحث إلى اقتراح أفضل صيغة لتحضير حبيبات ألجينات الكالسيوم المحملة بالكيتوبروفين، وذلك باختبار تراكيز مختلفة من الألجينات (3%, 4%, 5%)، ونسب مختلفة من ألجينات: دواء (1:1, 1:3, 3:1)، كما تم تقييم تأثير إضافة كل من ميتيل سيللوز MC وهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC على تأخير معدل تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات.

كما تم تقييم جودة الحبيبات من خلال مراقبة خواص الحبيبات الناتجة من حيث الوزن والأبعاد والشكل وفعالية احتباس الدواء ضمنها ومعدل تحرره منها، وقد تم التوصل من خلال البحث إلى أن رفع تراكيز الألجينات إلى 5% أدى إلى تحسين فعالية الاحتباس ومحتوى الحبيبة من الكيتوبروفين كما أنه أبطأ من معدل تحرر الدواء، ولكن عند استخدام نسبة ألجينات : دواء (1:3) فقد تحسن كل من محتوى الحبيبات من الكيتوبروفين وكفاءة الكبسلة، ولم يلاحظ أي تأخر في معدل تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات عند إضافة كل من MC وHPMC، وبالتالي فإن الصيغة المقترحة هي استخدام ألجينات الصوديوم بتركيز 5% و بنسبة ألجينات : دواء (1:3) وكلوريد الكالسيوم بتركيز 0.1 M.

كلمات مفتاحية: حبيبات ألجينات الكالسيوم، كيتوبروفين، تركيز الألجينات، نسبة ألجينات: دواء، محتوى الحبيبة من الدواء، كفاءة الكبسلة.

* مدرس– قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية–كلية الصيدلة–جامعة البعث

Preparation and quality control of ketoprofen beads

Dr. Haifaa Alali*

(Received: 26 February 2020 ,Accepted: 29 June 2020)

Abstract:

In this study, a controlled release oral delivery system for ketoprofen was developed using the ionic gel method. Sodium alginate was used as a polymeric carrier and calcium chloride as a cross-linking agent. the aim of this study was to obtain delayed release spherical beads with better bioavailability and fewer side effects than conventional dosage forms.

Ketoprofen was used as a model drug because of its common usage, side effects (irritant to gastric mucosa) and low solubility. The aim of this study was to suggest the best formula for preparing ketoprofen-loaded alginate beads, different concentrations of alginate (3%, 4%, 5%), and different ratios of alginate: drug (1: 1, 1: 3, 3: 1) were evaluated. The effect of adding of MC and HPMC were analyzed for their influence on delay of the rate of release of ketoprofen.

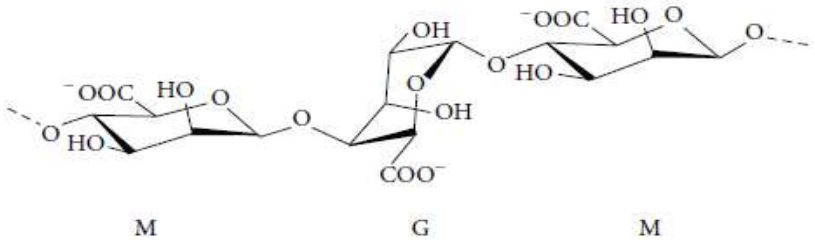
The quality of prepared beads have been evaluated through some tests (weight, dimensions, shape, encapsulation efficiencies and drug release). it was concluded that raising the concentrations of alginate to 5% led to improving the encapsulation efficiencies and beads content of drug, but it led to delaying drug release too, using the ratio of alginate: drug (1: 3), both the beads content of drug and the encapsulation efficiencies improved, and no delay was observed in drug release when adding MC and HPMC, so the proposed formula is: sodium alginate at a concentration of 5% and ratio of alginate: drug (1: 3) and Calcium chloride (0.1 M).

Keyword: calcium alginate beads, ketoprofen, alginate concentration, ratio of alginate: drug, beads content of drug, encapsulation efficiencies.

1. مقدمة:

كان توجه الصناعة الصيدلانية في العقود الأخيرة نحو تطوير صيغ صيدلانية مضبوطة التحرر وخاصة بالنسبة لتلك المواد الدوائية ضعيفة الانحلال في الماء، وذلك بهدف تحسين التوافر الحيوي Bioavailability وتقليل التأثيرات الجانبية المحتملة وبالتالي تحسين مطاوعة المريض [BALMAYOR E. et al 2011, MATHUR M. et al 2016]. ومن الطرق المتبعة في تحضير الصيغ مضبوطة التحرر هو إنتاج حبيبات هلامية بوليميرية polymeric gel beads، والتي تعرّف بأنها كبسولات ميكروية microcapsules كروية الشكل، تلعب دور حامل للمادة الدوائية يتم فيها كبسلة encapsulation أو تغليف coating الدواء [KUMAR R. et al 2016, XING L. et al 2003]. تتميز الحبيبات بخصائص تحرر مستدام sustained release وتوزع متجانس للدواء ضمن السبيل الهضمي مما يحسن من انحلال الدواء ويقلل تأثيراته الجانبية المخرشة للمعدة [AL-HASHIMI N. et al 2018, MALIK R. et al 2013]، كما أنها جيدة الثباتية ولا يتطلب تحضيرها استخدام مذيبات عضوية [PATIL J. et al 2010].

تعتبر ألجينات الصوديوم من أكثر البوليميرات استخداماً في تحضير الحبيبات، وهي الملح المنحل بالماء لحمض الألجينيك alginic acid (بولي سكاريد طبيعي غير سام يوجد في الطحالب البنية brown algae)، وهي عبارة عن بوليمير خطي يحوي اثنان من أحماض اليورونيك uronic acids وهما: حمض الغلورونيك (G) α-L- guluronic وحمض المانيورونيك β-D-manuronic acid (M)، يرتبطان برباط غليكوزيدي (4-1) بشكل متناوب مفرد أو ثنائي [SUTHERLAND I.W. 1999]، كما يوضح الشكل (1).



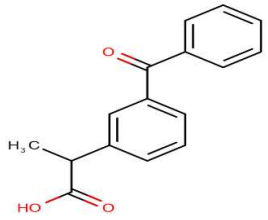
الشكل رقم (1): بنية الألجينات

من الخواص المميزة للألجينات هي قابلية تشكيل الهلام gel في الوسط المائي بوجود الكاتيونات متعددة التكافؤ (مثل شوارد الكالسيوم)، والذي يصنف تبعاً لنوع الرابطة المسببة لتشكله إلى: هلام فيزيائي (روابط أيونية، هيدروجينية، كارهة للماء..) وهلام كيميائي (روابط مشتركة) [HOARE T. et al 2008]، والأشهر هو طريقة التهلّم الأيوني Ionotropic gelation حيث تلعب هذه الكاتيونات دور الجسر الرابط بين المجموعات الوظيفية لسلاسل البوليمير وذلك في درجة حرارة الغرفة [JAIN D. et al 2014]، ويمكن من خلال تنقيط محلول ألجينات الصوديوم الحاوي على الدواء الهدف ضمن محلول للعامل المصالب (مثل كلوريد الكالسيوم) أن يأخذ هذا الهلام شكل بنى حبيبية من معقد ألجينات-كالسيوم، الذي يتمتع بنفوذية عالية very permeable وبالتالي هو مناسب للاستخدام في أنظمة إيتاء الأدوية ضعيفة الانحلالية أو الأدوية ضخمة الجزيئات [PATIL J. et al 2010].

من أهم خصائص الحبيبات المحضرة باستخدام ألجينات الصوديوم أنها تبقى ثابتة ومنكمشة shrinking في الوسط الحمضي (في المعدة) مما يعيق عملية تحرر الدواء، في حين أنها تنتبج swelling في الوسط المعتدل والقلوي وتميل للتدرك degradation والانحلال مما يساعد في عملية تحرير الدواء، وبالتالي يمكن استغلال ذلك في إيتاء أدوية حساسة تجاه حموضة المعدة أو تلك الأدوية المخرشة للمعدة (إيتاء آجل التحرر delayed release) [SOSNIK A. 2014].

تم في هذا البحث اختيار كيتوبروفين (أنيون anionic) من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs غير الانتقائية، المشتقة من حمض البروبانوئيك، وهو يستخدم بشكل شائع لعلاج أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي الحاد والمزمن، هشاشة العظام، عسر الطمث الأولي، والألم الخفيف إلى المتوسط ما بعد الجراحة (بما في ذلك جراحة الأسنان)، بالإضافة إلى تأثيره الخافض للحرارة. تعود التأثيرات غير المرغوبة للكيتوبروفين لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين من خلال تثبيطه لأنزيمات السيكلو أوكسيجيناز COX-1، بينما تعود تأثيراته العلاجية لتثبيطه COX-2 [PUBCHEM, 2019].

كيتوبروفين هو مسحوق بلوري أبيض اللون، وزنه الجزيئي 254.28 غ/مول، اسمه العلمي بحسب قواعد IUPAC: 2-(3-بنزويل فينيل) حمض البروبانوئيك، صيغته المجملة $C_{16}H_{14}O_3$ [12]، سريع الامتصاص فموياً (أكثر من 90%) وتصل تراكيزه البلازمية إلى الذروة بعد 0.5-2 ساعة من تناول جرعة فموية، ولكن تصفيته سريعة وعمره النصفي 1.5-2 ساعة، ينحل جزئياً في الماء والإيثانول 96% [PUBCHEM, 2019, SWEETMAN S.C. 2009]، وبما أنه حمض كربوكسيلي فإن انحلاليته تكون محدودة في المعدة. لذلك كان كيتوبروفين مناسب لتحضير صيغ مضبوطة التحرر باستخدام طريقة التهلم الأيوني للألجينات. يوضح الشكل (2) صيغة الكيتوبروفين.



الشكل رقم (2): صيغة كيتوبروفين

وكان لا بد من تقييم جودة الحبيبات المتشكلة من خلال دراسة الخواص الميكانيكية والفيزيوكيميائية مثل الشكل، الحجم، الوزن، النسبة المئوية للانكماش، النسبة المئوية للمحتوى المائي، محتوى الدواء، كفاءة الكبسلة وتحرر الدواء drug release من الحبيبات.

2. الهدف

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير حبيبات ألجينات الكالسيوم الحاوية على الكيتوبروفين كنظام إيتاء فموي مضبوط التحرر باستخدام طريقة التهلم الأيوني، وتقييم جودة الحبيبات الناتجة وفق هذه الطريقة، على اعتبار أنها طريقة بسيطة قليلة الكلفة وآمنة لا تتطلب استخدام مذيبات عضوية.

3. المواد والطرائق

3.1 المواد والأجهزة المستخدمة

مسحوق كيتوبروفين بنقاوة 98.99 % (Sigma-Aldrich/UK)، ألجينات الصوديوم (BDH Chemicals Limited/ UK)، كلوريد الكالسيوم (Sigma-Aldrich/UK)، ميتيل سيللوز MC، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC، فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين Potassium dihydrogen orthophosphate (Fluka Steinheim/Germany)، هيدروكسيد الصوديوم (Segma/Germany)، حمض كلور الماء 37 % (Sigma/Germany)، ماء مقطر حديثاً.

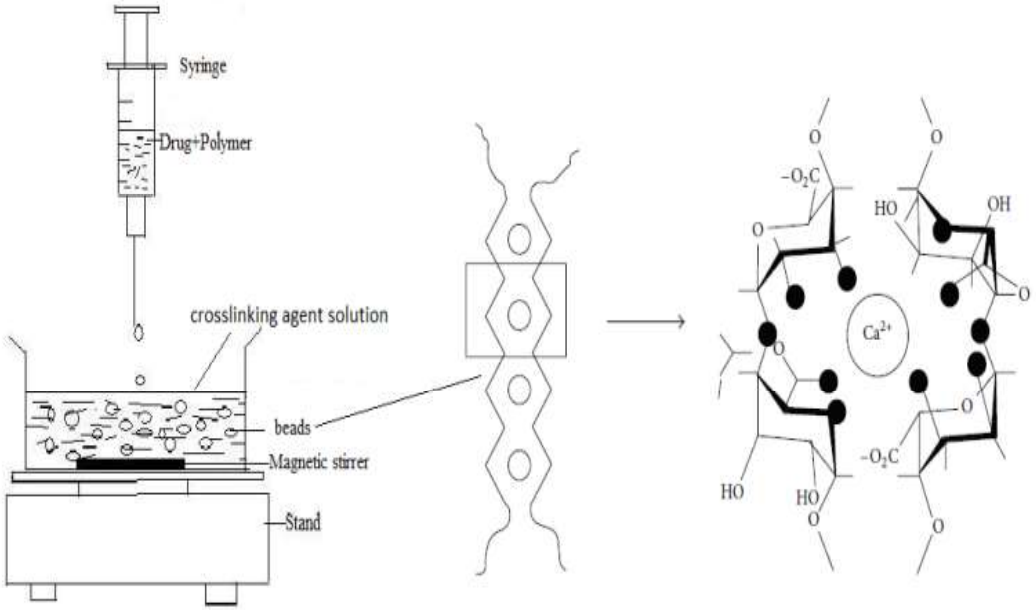
ميزان حساس (Precisa/Switzerland)، جهاز تسخين مع محرك مغناطيسي (Labinco/the Neitherlands)، فرن تجفيف (Carbolite/England)، جهاز قياس معدل الانحلال المجداف (Erweka/Germany)، مقياس الطيف الضوئي (Optima/Japan)، مقياس درجة الحموضة (Sartorius/Germany)، مجهر ضوئي (Olympus/Japan).

3.2 الطرائق

3.2.1 تحضير حبيبات كيتوبروفين-ألجينات الكالسيوم

تم التحضير بطريقة التهلم الأيوني [PATIL J. et al 2010] وذلك اعتماداً على تجربة (TOUS S. et al 2014)، حيث تم توزيع مسحوق كيتوبروفين بشكل متجانس في محلول الألجينات، ثم تم تنقيط هذا المعلق من خلال المحقن في محلول كلوريد الكالسيوم 0.1 M (ويتم التحريك باستخدام محرك مغناطيسي)، وذلك بمعدل 12-10 قطرة/دقيقة ومن مسافة 5 سم (كما هو موضح في الشكل 3). تركت الحبيبات في المحلول لمدة 12 ساعة لضمان المعالجة الكاملة، ثم رشحت وغسلت بالماء المقطر 3 مرات وتركت لتجف في درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، ثم وضعت في الفرن بدرجة $45\ C^{\circ}$ لمدة 24 ساعة [TOUS S. et al 2014].

تم تحضير عدة صيغ كما هو موضح في الجدول (1).



الشكل رقم (3): تحضير الحبيبات بطريقة التهلم الأيوني

الجدول رقم (1): شروط تحضير الصيغ الصيدلانية لحبيبات كيتوبروفين-ألجينات الكالسيوم

الصيغة	تركيز ألجينات الصوديوم w/v	تركيز كلوريد الكالسيوم	نسبة ألجينات : دواء	البوليمير المضاف (2%)
F1	3%	0.1 M	1 : 1	–
F2	4%	0.1 M	1 : 1	–
F3	5%	0.1 M	1 : 1	–
F4	5%	0.1 M	1 : 3	–
F5	5%	0.1 M	3 : 1	–
F6	5%	0.1 M	1 : 3	HPMC
F7	5%	0.1 M	1 : 3	MC

3.2.2 دراسة خصائص الحبيبات المتشكلة

1) الشكل والحجم

تم تحديد نصف قطر الحبيبات قبل وبعد التجفيف من خلال فحصها مجهرياً باستخدام مجهر ضوئي وباستخدام مسطرة مدرجة هندسية دقيقة، وذلك لـ 20 حبيبة تم اختيارها عشوائياً، وتم حساب نصف القطر الوسطي لها بعد 3 قياسات [TOUS S. et al 2014].

2) **الوزن، النسبة المئوية للانكماش والمحتوى المائي**

تم وزن 20 حبيبة بشكل إفرادي وحساب الوزن الوسطي لها (قبل وبعد التجفيف) بعد 3 قياسات.

أما النسبة المئوية للانكماش والمحتوى المائي فقد تم تحديدها كالتالي [TOUS S. et al 2014]:

نسبة الانكماش % = (نصف قطر الحبيبات قبل التجفيف / نصف قطر الحبيبات بعد التجفيف) * 100

المحتوى المائي % = (الوزن قبل التجفيف – الوزن بعد التجفيف/ الوزن قبل التجفيف) * 100

3) تحديد محتوى الدواء، وكفاءة الاحتجاز (كفاءة الكبسلة)

تم وزن عينة من الحبيبات (تكافئ 20 ملغ من الكيتوبروفين) وحلّها في 100 مل من وقاء فوسفاتي pH = 7.4 لمدة 12 ساعة باستخدام محرك مغناطيسي في درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحلول ومقايسة محتوى الكيتوبروفين باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي uv–visible spectrophotometer عند طول موجة 260 نانومتر [TOUS S. et al 2014].

النسبة المئوية للدواء وكفاءة الكبسلة تم تحديدها من المعادلات التالية [TOUS S. et al 2014]:

محتوى الدواء %= كمية الدواء في الحبيبات/ وزن الحبيبات * 100

كفاءة الكبسلة %= محتوى الدواء الفعلي/ محتوى الدواء النظري * 100

4) دراسة تحرر الدواء في المختبر

تم دراسة تحرر الدواء من الحبيبات باستخدام جهاز المجداف paddle باستخدام أوساط الانحلال التالية: 500 مل من HCL 0.1 M (pH = 1) لمدة ساعتين، ثم أخرجت الحبيبات وغسلت بالماء المقطر، ومن ثم استخدم 500 مل من وقاء فوسفاتي (pH = 7.4) وذلك في درجة حرارة $37 \pm 0.5\ C^{\circ}$ وبسرعة دوران 50 rpm، أخذت عينات 5 مل خلال فواصل زمنية محددة وتم تعويض الحجم المسحوب باستخدام نفس الكمية من وسط الانحلال للمحافظة على حجم ثابت لوسط الانحلال. نأخذ عينة من الحبيبات تكافئ 20 ملغ من الدواء. تم تحديد الكمية المتحررة باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي uv–visible spectrophotometer عند طول موجة 260 نانومتر، تم تكرار التجربة 3 مرات وسجلت النتائج، وتم الحساب وفق المعادلة التالية: [TOUS S. et al 2014]

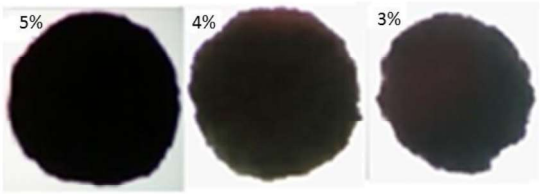
$$\text{النسبة المئوية المتحررة من الدواء \%} = \frac{\text{كمية الدواء المتحررة}}{\left(\text{الكمية الكلية للدواء الموجودة عملياً في عدد الحبيبات المدروس}\right)} \times \mathbf{100}$$

4. النتائج والمناقشة

4.1 خصائص الحبيبات

1) الشكل والحجم

تم دراسة شكل وحجم الحبيبات الناتجة باستخدام المجهر الضوئي، حيث كانت جميع الحبيبات صغيرة الحجم وكروية الشكل ومنتظمة أكثر عند تركيز ألجينات 5% (الشكل 4)، حيث تراوح حجمها بين 2.08 و2.32 ملم، حيث نلاحظ من الجدول (2) أن حجم الحبيبات يزداد مع ازدياد نسبة ألجينات: دواء. لم يلاحظ تغيير كبير في حجم الحبيبات عند إضافة البوليمرات (MC, HPMC) بعد تجفيف الحبيبات المتشكلة.



الشكل رقم (4): الصورة المجهرية للحبيبات المحضرة بتراكيز ألجينات مختلفة

الجدول رقم(2): نتائج تحديد حجم الحبيبات المحضرة للصيغ المدروسة

Bead property		Alginate conc. (% w/v) (1:1)			Alginate (5 % w/v) : Drug ratio		Polymer added	
		3%	4%	5%	1:3	3:1	MC	HPMC
Diameter (mm)	Before drying	2.15 ±0.12	2.28 ± 0.05	2.32 ± 0.04	2.22 ± 0.07	2.14 ±0.11	2.26 ± 0.05	2.08 ± 0.12
	After drying	1.09 ±0.02	1.12 ±0.04	1.23 ± 0.06	1.36 ±0.05	1.20 ±0.07	1.25 ± 0.06	1.12 ± 0.08

2) الوزن، النسبة المئوية للانكماش والمحتوى المائي

نلاحظ من الجدول (3) أن وزن الحبيبات قبل التجفيف قد تراوح بين حوالي 8-5 ملغ، وأظهرت التجربة أن نسبة الانكماش قد تغيرت بتغيير كل من تركيز الألجينات ونسبة الدواء المضاف والبوليمير المضاف، حيث كانت أقل نسبة انكماش حوالي 152.6 % عند استخدام تركيز 5%، أما عند استخدام نسبة ألجينات: دواء (1:3) كانت نسبة الانكماش 135.6 %، وأصبحت بعد إضافة MC إلى الصيغة حوالي 162.5%، أما عند استخدام HPMC فأصبحت نسبة الانكماش حوالي 138.8%، وهذا أدى إلى زيادة في حجم الحبيبات مقارنة بالحبيبات العادية.

الجدول رقم (3): نتائج تحديد الوزن والنسبة المئوية للانكماش والمحتوى المائي للصيغ المدروسة

Bead property		Alginate conc. (% w/v) (1:1)			Alginate (5 % w/v) : Drug ratio		Polymer added	
		3%	4%	5%	1:3	3:1	MC	HPMC
Weight mg/bead	Before drying	8.29 ±0.33	8.34 ± 0.42	8.57 ±0.41	8.63 ± 0.58	7.15 ±0.21	8.06 ± 0.54	5.01 ± 0.31
	After drying	0.62 ±0.09	0.82 ± 0.35	0.95 ±0.12	1.23 ± 0.24	0.57 ±0.15	0.66 ±0.11	0.61± 0.22
Shrinkage (%)		164.5 ±0.11	164.9 ±0.16	152.6 ±0.35	135.6 ±1.07	194.2 ±0.64	162.5 ±1.54	138.8 ±1.36
Water Content (%)		89.92 ±0.77	89.95 ± 0.22	81.12± 0.51	88.21 ± 0.42	90.36 ±0.21	89.96 ±0.30	79.02 ±0.27

وبالتالي نستنتج أن زيادة نسبة ألجينات الصوديوم يمكن أن يؤدي إلى لزوجة أكبر للمحلول، وهذا يؤدي إلى زيادة حجم القطرة التي تسقط من المحقن وبالتالي نحصل على حبيبات أكبر وينخفض قابلية الانتشار ضمن محلول التصالب.

كما لاحظنا أن النسبة المئوية للمحتوى المائي في كل الصيغ كانت حوالي 90-80 %.

في الحقيقة إن كل من MC وHPMC لا يملكان قدرة على الانكماش، ولذلك فإن إضافتها قد تؤدي إلى انخفاض قدرة الحبيبات على امتصاص الماء أثناء المعالجة بكلوريد الكالسيوم، مما يدل على أن انخفاض القدرة على الانكماش تعكس قوة روابط التصالب.

3) تحديد محتوى الدواء وكفاءة الكبسلة

نلاحظ من الجدول (4) أن أفضل محتوى للكيتوبروفين ضمن حبيبات ألجينات الكالسيوم كان عند استخدام الألجينات بتركيز 5%، وقد تحسنت هذه النتيجة عند استخدام نسبة ألجينات: دواء (1:3) حيث أصبحت 78.17%.

أظهرت التجربة كفاءة كبسلة عالية للكيتوبروفين (أكبر من 90 %) والتي تعود إلى الانحلالية المنخفضة للكيتوبروفين في الماء، وبالتالي خسارة أقل للدواء أثناء التحضير أو خلال عمليات الغسل اللاحقة، وهذا يتوافق مع نتيجة KHAZAELI et al 2008.

الجدول رقم (4): نتائج تحديد محتوى الكيتوبروفين وكفاءة الكبسلة للصيغ المدروسة

Bead property	Alginate conc. (% w/v) (1:1)			Alginate (5 % w/v) : Drug ratio		Polymer added	
	3%	4%	5%	1:3	3:1	MC	HPMC
Drug content (%)	46.18 ±0.24	46.69 ± 0.19	49.86 ± 0.11	78.17 ±0.21	25.5 0.09±	21.79 ±0.33	20.02 ± 0.19
Encapsulation efficiency (%)	94.34 ±0.81	95.24 ±0.14	98.79 ±0.92	99.41 ±0.09	85.07 ±0.52	102.9 ±1.95	91.58 ± 1.56

4.2 اختبار الانحلال في المختبر in vitro

A. تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات في وسط حمضي (pH = 1) HCL 0.1 M

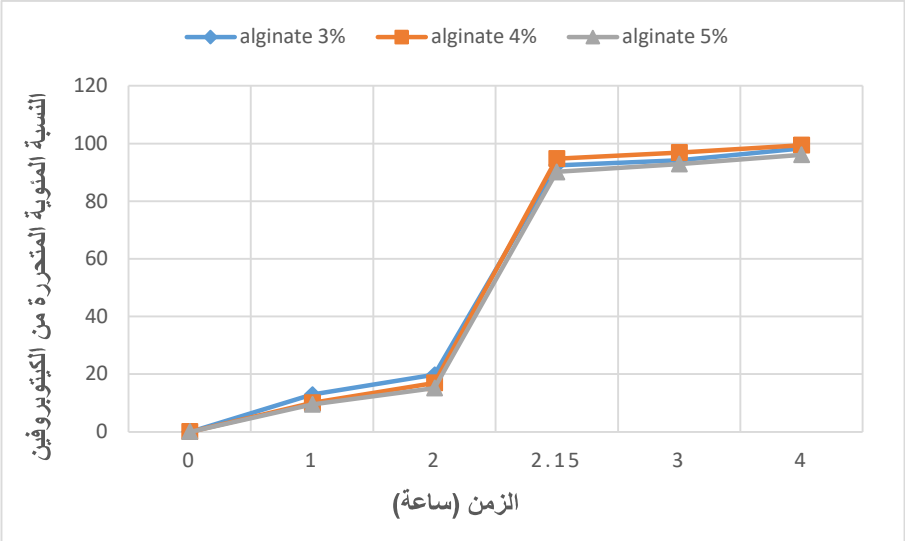
يظهر الشكل (5) مرتسم تحرر الكيتوبروفين في وسط HCL 0.1 M (pH = 1) باستخدام تراكيز مختلفة من الألجينات (3, 4, 5 %, w/v). كان معدل تحرر الكيتوبروفين من جميع الصيغ بطيئاً ومستداماً، قد يكون هذا بسبب خاصية الثبات وعدم انتباج الألجينات في الوسط الحمضي، وتحول ألجينات الكالسيوم إلى حمض الألجينيك غير المنحل [HODSON A. et al 1995].

ويظهر الشكل (6) أن تغيير نسبة ألجينات: كيتوبروفين لم يكن له تأثير واضح على تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات، وأن التحرر لا يزال أكثر استدامة. وبالتالي من المتوقع أن يتم الحد من تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات في المعدة، مما يؤدي إلى تقليل التأثيرات الجانبية الضارة على الغشاء المخاطي للمعدة.

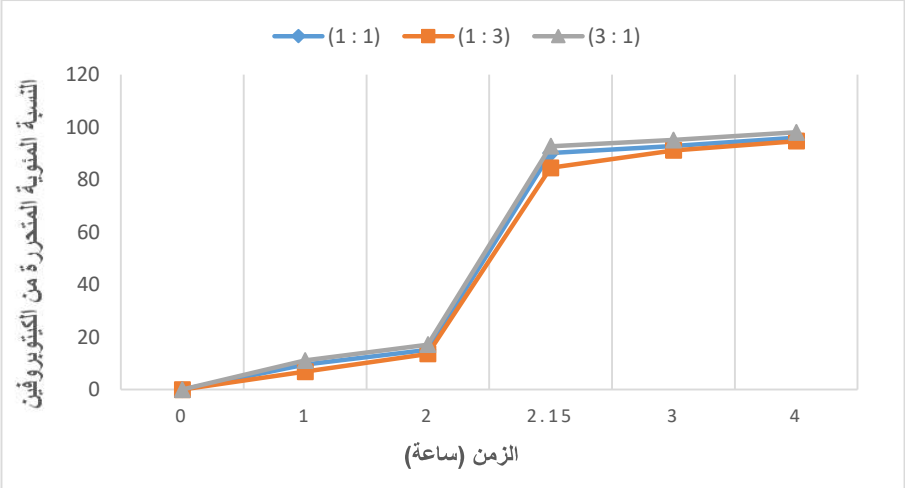
B. تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات في وسط وقاء فوسفاتي (pH = 7.4)

يظهر الشكل (5) تحرر الكيتوبروفين في وقاء فوسفاتي من حبيبات ألجينات الكالسيوم باستخدام تراكيز مختلفة من الألجينات (3, 4, 5 % w/v). حررت الصيغ الحاوية على تراكيز مختلفة من الألجينات كامل الكمية بعد 3 ساعات. يفسر هذا التحرر السريع بخاصية الانتباج والتآكل للحبيبات في الأوساط القلوية والمعتدلة. حيث يحدث الانتباج بسرعة في الوقاء الفوسفاتي مما يساهم في تشكيل بنية مسامية ودخول كمية أكبر من السائل إلى داخل الحبيبات، إضافة إلى أن التبادل الأيوني بين ألجينات الكالسيوم والوقاء الفوسفاتي أدى إلى تآكل الحبيبات، وهذا ما وصلت له دراسات أخرى على حبيبات ألجينات الكالسيوم [EL-GINDY G.A. 2002].

في حين يظهر الشكل (6) تأثير نسبة تحميل الدواء على معدل التحرر في وقاء فوسفاتي. تم استخدام صيغة الألجينات بتركيز (w/v) % 5 مع نسب مختلفة من ألجينات : دواء (1:1, 1:3, 3:1)، نلاحظ من الشكل وجود اختلافات بسيطة في معدل التحرر للنسب المختلفة ولكنه كان أسرع عند زيادة النسبة ألجينات : كيتوبروفين من 1:3 إلى 3:1، ويمكن تفسير هذا الاختلاف بحسب (Tateshita et al 2010). الذين وجدوا أن تحرر دواء نيفيديبين من حبيبات ألجينات الكالسيوم قد ازداد عند انخفاض محتوى النيفيديبين في المحلول، حيث اقترحوا أن الانخفاض في محتوى الدواء قد يؤدي إلى زيادة مساحة سطح الجسيمات وهذا يعني بعثرة جيدة للدواء في هلام الألجينات [TATESHITA K. et al 2010].



الشكل رقم(5): تأثير تركيز ألجينات الصوديوم على تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات المحضرة

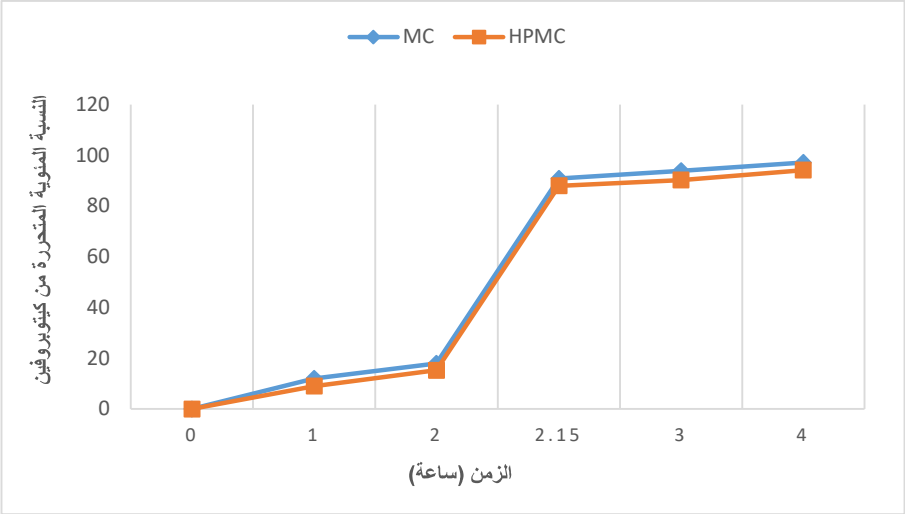


الشكل رقم (6): تأثير تغيير نسبة ألجينات : دواء على تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات المحضرة

C. تأثير إضافة البوليميرات على تحرر الكيتوبروفين في وسط وقاء فوسفاتي (pH = 7.4)

تم إضافة كل من ميتيل السيللوز (MC) وهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC) بهدف الحصول على تغيرات في بنية ووظيفة حاجز الحبيبات، والحصول على خصائص تحرر مضبوطة أكثر في وسط الوقاء الفوسفاتي.

يظهر الشكل (7) أن إضافة البوليميرات لم يحسن تحرر الكيتوبروفين من حبيبات ألجينات الكالسيوم فيما يتعلق بتأخير تحرر الدواء في الوقاء الفوسفاتي.



الشكل رقم (7): تأثير إضافة البوليميرات على تحرر الكيتوبروفين من الحبيبات الحاوية على ألجينات بتركيز 5%

5. الاستنتاجات والتوصيات

تم في هذا البحث تحضير حبيبات ألجينات كالسيوم محملة بدواء كيتوبروفين وذلك باستخدام عدة تراكيز من الألجينات (3%, 4%, 5%)، وباستخدام كلوريد الكالسيوم بتركيز 0.1 M، وتم تقييم جودة الحبيبات الناتجة من خلال دراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية، وذلك بهدف تحضير أفضل صيغة حبيبات ذات تحرر آجل ومستدام، وبالتالي قادرة على تقليل تأثيرات الدواء المخرشة على المخاطية المعدية (حيث لم تتجاوز نسبته المتحررة في الوسط المعدي 20% من مجمل كميته المحملة ضمن الحبيبات).

أظهرت التجارب أن زيادة تركيز ألجينات الصوديوم حتى 5% أدى إلى كفاءة كبسلة أعلى وبالتالي معدل تحرر أبطأ للدواء من الحبيبات، ولكن استخدام نسبة ألجينات: كيتوبروفين (1:3) كانت أفضل من باقي النسب من حيث كفاءة الكبسلة وزيادة محتوى الكيتوبروفين ضمن الحبيبات (73.7%) وكانت أبطأ معدل تحرر للدواء، في حين لم يؤثر إضافة كل من MC وHPMC على كفاءة الكبسلة وعلى تحسين تأخر تحرر الدواء من الحبيبات.

تم التوصل في نهاية البحث إلى اختيار الصيغة (ألجينات صوديوم 5%، كلوريد الكالسيوم 0.1 M، مسافة تنقيط 5 سم، درجة حرارة تحضير 25 درجة مئوية، نسبة ألجينات: كيتوبروفين 1:3) على اعتبارها الصيغة الأفضل من بين الصيغ المدروسة لتحضير حبيبات ألجينات الكالسيوم ذات التحرر الآجل والمستدام، لتكون التوصيات في نهاية هذا البحث بتوسيع الدراسة واختبار هذه الصيغة ضمن العضوية الحية in vivo، للتحقق من نتائج معدل الانحلال في الزجاج in vitro؛ إضافة إلى أهمية تحسين صفات الصيغة المطورة بحيث يتم جعلها مديدة التحرر حيث أن الدواء يتمتع بنصف عمر حيوي قصير وذلك من خلال مزج ألجينات الصوديوم مع بوليميرات أخرى غير MC وHPMC.

6. المراجع

1. AL-Hashimi, N., et al., (2018). Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. pharmaceutics, 10: 123-145.

2. Balmayor, E., Azevedo, H., and Reis, R., (2011). Controlled Delivery Systems: From Pharmaceuticals to Cells and Genes. Pharmaceutical Research, 28: 1241-1258.

3. EL-Gindy, G.A., (2002). Preparation and in-vitro evaluation of alginate beads of flurbiprofen. Bull. Pharm. Sci., 25: 229-238.

4. Hoare, T., and Kohane, D., (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Polymer, 49: 1993-2007.

5. Hodson, A., Mitchell, J., Davies, M., and Melia, C., (1995). Structure and behavior of hydrophilic matrix sustained release dosage form the influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices. J. Control. Release, 33: 143–152.

6. Jain, D., and BAR-Shalom D., (2014). Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research. Drug Delivery and Industrial Pharmacy, 9: 1-9.

7. Khazaeli, P., Pardakhty, A., and Hassanzadeh, F., (2008). Formulation of ibuprofen beads by ionotropic Gelation. Iranian J. Pharm. Res., 7: 163-170.

8. Kumar, R., Gupta, R.B., and Betageri, G.V., (2001). Formulation, characterization, and in vitro release of glyburide from proliposomal beads. Drug Delivery, 8: 25-27.

9. Malik, R., et al., (2013). Fabrication and in vitro evaluation of mucoadhesive ondansetron hydrochloride beads for the management of emesis in chemotherapy. International Journal of Pharmaceutical Investigation, 3: 42-46.

10. Mathur, M., and Devi, V., (2016). Potential of Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Hyperlipidemia. Journal of Drug Targeting, 24: 916-926.

11. Patil, J., et al., (2010). 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, 5: 241-248.

12. PUBCHEM, 2019 Ketoprofen [online] Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen#section=Pharmacology-and-Biochemistry [Accessed:15th September 2019].

13. Sosnik, A., (2014). Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art. ISRN Pharmaceutics, 2014: 1-17.

14. Sutherland, I.W., (1991). Alginates, in: Biomaterials; Novel Materials from Biological Sources. New York, Byrom D. Stockton, pp. 309 –331.

15. Sweetman, S.C., (2009). Martindale. 36th ed. London, Pharmaceutical Press, 3709 p.

16. Tateshita, K., Sugawara, S., Imai, T., and Otagiri, M., (2010). Preparation and evaluation of a controlled-release formulation of nifedipine using alginate gel beads. Biol. Pharm. Bull, 16: 420– 424.

17. Tous, S., Fathy, M, G., Fetih, G., and Sheryhan, F. G., (2014). Preparation and Evaluation of Ketoprofen-loaded Calcium alginate beads. International Journal of PharmTech Research, 6 (3): 1100-1112.

18. Xing, L., Dawei, C., Liping, X., Rongqing, Z., (2003). Oral colon-specific drug delivery for bee venom peptide: development of a coated calcium alginate gel beads-entrapped liposome. Journal of Control Release, 93: 293-300.