Archive of SID

بررسی فرمولاسیون یک فرآورده جامد خوراکی از انسولین: مطالعات آزادسازی و پایداری

*دکتر سیدابوالقاسم سجادی طبسی،*دکتر امید رجبی ، **دکتر رضا شفیعی نیک، *دکترمحمدرضا عباسپور

*گروه فارماسوتیکس ، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** گروه فارماکولوژی ، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

با توجه به پیشرفتهای وسیع در زمینه استفاده از پروتئینها و پپتیدها در درمان سیستمیک بسیاری از بیماریها، لزوم یافتن راه تجویز مناسب و آسان برای این داروها آشکار می شود. راه خوراکی به دلیل سادگی و سهولت، مقبولترین روش تجویز داروها می باشد. هدف از این تحقیق، تهیه یك فرمولاسیون جامد خوراکی از انسولین بود به طوری که بتواند براحتی قابل تهیه باشد، از آزاد سازی انسولین در معده جلوگیری کرده و آن را از محیط اسیدی و آنزیماتیك معده محافظت نماید و در نهایت انسولین را در محل جذب آن یعنی روده آزاد نماید. به این منظور از گرانولهای میکروانکپسوله شده با اودراژیت L100 به عنوان روکش روده ای (Entric Coated, E.C.) استفاده شد. میکروکپسولهای تهیه شده حاوی سدیم کولات، آپروتینین و کاربومر بودند. تأثیر هر کدام از این عوامل روی آزادسازی انسولین از میکروکپسولها و مقاومت میکروکپسولها در محیط اسیدی معده به روش in-vitro بررسی شد. با بررسی داده های حاصل از آنالیز نمونه ها به روش رادیو ایمونواسی می توان نتیجه گرفت که اولا روش ارائه شده، برای تهیه سریهای کوچك از فرمولاسیون مناسب بوده و افزودن مواد مؤثره و سایر مواد کمکی به آن به سهولت امکان پذیر می باشد. ثانیا شرایط به کار رفته در طی فرمولاسیون و نگهداری نمونه ها پایداری انسولین را تأمین می کند. روکش اودراژیت به تنهایی قادر است به طور قابل قبولی از آزاد شدن انسولین در محیط مشابه معده جلوگیری نماید. فرمولاسیونهای تهیه شده باعث آزادسازی کامل انسولین ظرف مدت حداکثر سی دقیقه در محیط بافری (pH= ۷/۴) شدند. همچنین مشخص شد که کاربومر باعث تاخیر در روند آزادسازی انسولین می شود درحالی که آپروتینین و سدیم کولات تاثیری در روند آزادسازی دارو نداشتند. در نهایت فرمولاسیون حاوی آپروتینین ،کاربومر و سدیم کولات (ACSF) به عنوان فرمولاسیون مناسب معرفی گردیدکه قادر است بیش از ۷۵٪ انسولین را به طور دست نخورده و سالم از معده به روده (جایی که انسولین باید آزاد و جذب شود) منتقل نماید.

کلمات کلیدی: انسولین، راه خوراکی، میکروکپسول، روکش روده ای، اودراژیت

مقدمه

با افزایش اطلاعات در مورد نقش فیزیولوژیك و پاتولوژیك پپتیدها و پروتئینها و با پیشرفتهای سریع و وسیع در زمینه بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیك، داروهای پروتئینی و پپتیدی بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته اند. راه خوراکی به دلیل سادگی و سهولت، مطمئن ترین و مقبولترین روش تجویز داروها می باشد. با این همه به دلیل تجزیه سریع و جذب ناچیز داروهای پپتیدی و پروتئینی از سدهای فیزیولوژیك، این داروها معمولا به روش تزریقی مصرف می شوند. در حال حاضر هدف محققین به حداقل رساندن موانعی است که بر سر راه فرمولاسیون و تجویز غیر تزریقی داروهای پپتیدی و پروتئینی وجود دارد. این هدف با راهکارهایی از جمله اصلاح ساختار شیمیایی ،حفاظت از دارو داخل لیپوزوم و ماتریکسهای پلیمری، استفاده از جذب افزاها، مهار کننده های آنزیمی و مخاط چسب ها تا حدودی میسر شده است.

از بدو کشف انسولین در سال ۱۹۲۱ تحقیقات زیادی در رابطه با فرمولاسیون فراورده خوراکی انسولین انجام شده است و برای این منظور از روشهای متعددی استفاده شده که از آن جمله می توان به فرم امولسیون (۱۳،۲)، لیپوزوم(۶)، نانوکپسول(۵)، میکروامولسیون(۴)، میکروسفر(۱۰،۹)، میکروتابلت (۱۴) و نانوسفر(۸،۳) اشاره کرد. با یك نگاه کلی

www.SID.ir

Archive of SID

به تحقیقات انجام گرفته در این زمینه مشخص می شود که بهبود دارورسانی پپتیدها و پروتئینها عمدتا با استفاده از راهکارهای زیر ممکن است:

الف) افزایش جذب: با استفاده از پیش داروها، تغییر واصلاح ساختار شیمیایی دارو، استفاده از لیپوزوم ها یا سایر حاملها جهت انکپسولاسیون، استفاده از جذب افزاهای شیمیایی و هدف گیری به موضع خاص.

ب) کاهش متابولیسم: تغییر واصلاح ساختار شیمیایی دارو، اتصال کوالانت به یك پلیمر، استفاده از لیپوزوم ها یا سایر حاملها جهت انکپسولاسیون، استفاده از مهار کننده های آنزیمی، هدف گیری به موضع خاص و تغییر سرعت جریان خون ورید باب.

ج) افزایش نیمه عمر: استفاده از لیپوزوم ها یا سایر حاملها جهت انکپسولاسیون، استفاده از مخاط چسب ها، هدف گیری به موضع خاص و تغییر سرعت جریان ورید باب.

فرمولاسیون طراحی شده دراین تحقیق در راستای تامین هر سه هدف فوق ارائه شده است.

فرم جامد چند واحدی به عنوان مناسبترین شکل داروئی جهت فرمولاسیون انسولین خوراکی معرفی شده است و برای این منظور از گرانولهای میکروانکپسوله شده با یك پلیمر روده ای (Eudragit) استفاده شده است. در این میکروکپسولها از سدیم کولات به عنوان جذب افزا، آپروتینین به عنوان مهارکننده پروتئازها و کاربومر به عنوان مخاط چسب استفاده شده، که علاوه بر مخاط چسبی اثرات جذب افزایی و مهار پروتئازها نیز برای آن ثابت شده است. سپس اثر هر کدام از اجزای فرمولاسیون بر آزادسازی انسولین، حفاظت از انسولین درمحیط معده و همچنین اثر آنها برروی یکدیگر نیز بررسی شده است.

مواد و روش کار

مواد مورد استفاده در این مطالعه عبارت بودند از: نشاسته ذرت، مانیتول، ژلاتین، سدیم کولات، پپسین و فسفات پتاسیم مونوبازیك (Merck)، سلولز میکروکریستال(آویسل)PH101 (اهدایی شرکت پارس دارو)، اودراژیت L100 (Rohm-Gmbh ، اهدایی شرکت اکبریه)، کاربومر P 934 (BF-Goodrich ، اهدایی شرکت نوآورآرش)، انسولین رگولار انسانی ۱۰۰U/ml(Lilly)، آپروتینین ۲۰۰۰۰KIU/ml (Hoechst)، پودرآلبومین گاوی(Fluka). کلیه مواد از نوع آنالیتیکال بودند.

تهیه گرانولها

پنج نوع گرانول مختلف با فرمول ذکر شده در جدول (۱) به روش گرانولاسیون مرطوب وبا استفاده از گرانولاتور با الك ۳/۱۵ میلی متری تهیه گردید. گرانول ها به روش Fluidized Bed تهیه شده و با شرایط زیر خشك شدند :

دمای هوای ورودی: ۲± ۲۵ درجه سانتی گراد

دمای هوای خروجی: ۲±۲۰ درجه سانتی گراد

سرعت هوای ورودی: ۶۰-۵۵ واحد

مدت زمان خشك کردن: ۳۰ دقیقه

سپس گرانول های خشك شده با قطر بین ۰/۶ تا ۱ میلی متر به کمك الك کردن انتخاب شدند. این گرانول ها با استفاده از ۱۵۰ میلی لیتر محلول اودراژیت L100 در استن خالص (۱۰٪ وزنی- حجمی) و باروش Wurster روکش داده شدند. شرایط انکپسولاسیون به شرح زیر است:

وزن گرانول ها: ۵۰ گرم

دمای هوای ورودی: ۲±۲۵ درجه سانتی گراد

دمای هوای خروجی: ۲±۲۰ درجه سانتی گراد

سرعت هوای ورودی: ۴۰-۳۵ واحد

فشار هوای اسپری : ۲۲ kp/cm^2

سرعت جریان محلول پلیمر: ۱۵ ml/min

میکروکپسول های تهیه شده تا موقع آنالیز در ظروف پلاستیکی دربسته و در فریزر ۱۵- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

آنالیز نمونه ها

الف) تست بررسی محتوای میکروکپسول ها (۱۰): ۶۲۰ میلی‌گرم میکروکپسول داخل سبد تست انحلال (USP 23-basket) ریخته و داخل ۲۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات

www.SID.ir

Archive of SID

(pH= ۷/۴) با دمای ۱± ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد. میکروکپسول‌ها با سرعت ۳۰۰rpm بمدت یک ساعت کاملا حل شدند. ۲۰۰ میکرولیتر از محیط انحلال نمونه برداری شده و به ۵ میلی لیتر بافر فسفات حاوی ۱٪ آلبومین سرم گاو (BSA) افزوده شد و برای تعیین مقدار انسولین داخل ویال های شیشه ای درپوش دار در فریزر ۱۵- درجه سانتی گراد تا روز آنالیز به روش رادیوایمونواسی(RIA) نگهداری شد.

ب) تست بررسی سرعت آزادسازی انسولین (۱۰و۱۲) :

۶۲۰ میلی گرم میکروکپسول را داخل سبد تست انحلال (USP 23-basket) ریخته و داخل ۲۰۰ میلی لیتر بافر فسفات (pH= ۷/۴) با دمای ۱± ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد. سرعت چرخش سبد۵۰rpm بود و در زمان های ۵و۱۰و۱۵و۲۰و۳۰و۶۰ دقیقه از محیط انحلال مطابق روش ذکر شده در قسمت الف نمونه برداری وآنالیز انجام شد.

ج) بررسی مقاومت روکش در محیط مشابه معده (۱۰و۱۲):

۶۲۰ میلی گرم میکروکپسول را داخل سبد تست انحلال (USP 23-basket) ریخته و داخل ۲۰۰ میلی لیتر شیره معده مصنوعی با دمای ۱± ۳۷ درجه سانتی گراد که پپسین آن برای جلوگیری از کاهش فعالیت آنزیمی بلافاصله قبل از شروع تست افزوده شده بود، قرار داده شد. سرعت چرخش سبد ۵۰rpm و به مدت یك ساعت بود.

پس از این مدت میکروکپسول ها از محیط شیره معده مصنوعی خارج شده و با۲۰ میلی لیتر آب مقطر شستشوداده شد. سپس سبد حاوی میکروکپسول های شسته شده وارد ۲۰۰میلی لیتر بافر فسفات (pH= ۷/۴) با دمای ۱±۳۷ درجه سانتی گراد شد واجازه داده شد طی مدت یك ساعت با سرعت ۳۰۰ rpm کاملا حل شوند. نمونه برداری و آنالیز بعد از یك ساعت مطابق روش ذکر شده در قسمت الف انجام گردید.

تعیین مقدار انسولین به روش رادیو ایمونواسی(RIA)

با استفاده از کیت مخصوص تست RIA انسولین (شرکت DSLآمریکا) و غلظتهای استاندارد انسولین موجود در آن، منحنی استاندارد رسم گردید. شمارش (Count) استانداردها و نمونه های مجهول بوسیله دستگاه گاماکانتر(Komtron, Switzerland) انجام شد و با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت انسولین در نمونه ها محاسبه گردید. روش RIA از حساسیت و دقت بالایی برخوردار بوده و برای انسولین کاملا اختصاصی است.

محاسبات آماری

کلیه نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار برای ۳ نمونه گزارش شده است (کلیه آزمایشات سه بار تکرار شد). مقایسه بین نتایج بوسیله آزمون آنالیز واریانس انجام شد و در صورت وجود اختلاف آماری معنی دار، از آزمون Tukey- Kramer و برای مقایسه دو گروه از داده ها از Student's t-test استفاده گردید. مقادیرP< ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است.

نتایج و بحث

گرانولاسیون

به دلیل مزایایی که برای فرم های دارویی چند واحدی ذکر شده (۱)، فرم میکروکپسول برای فرمولاسیون انتخاب گردید. روش گرانولاسیون مرطوب امکان کنترل سختی و استحکام گرانول ها از طریق به کار بردن مواد چسباننده مختلف یا تغییر نسبت آنها و تغییر میزان رطوبت گرانول ها رابه ما می دهد. روش به کار رفته برای گرانولاسیون، برای تولید گرانول‌های حاوی پپتیدها و پروتئینها در مقیاس آزمایشگاهی مناسب است. بنابراین امکان افزودن مواد موثره دیگر در دوزهای کافی برای تجویز خوراکی نیز وجود دارد. جامد بودن فرم دارویی و رطوبت پایین آن زمینه پایداری داروهای حساس به هیدرولیز را فراهم می کند.

مشخص شده است که پلت های E.C. نسبت به قرصهای E.C. کمتر تحت تاثیر شرایط مربوط به دستگاه گوارش قرار می گیرند (۱۰،۷) که این موضوع می تواند در مورد میکروکپسول های E.C. که نوع دیگری از اشکال جامد چند

www.SID.ir

Archive of SID

واحدی هستند، نیز صادق باشد. از ژلاتین به عنوان بایندر استفاده گردیده است که اولا با اجزای فرمولاسیون سازگار است و ثانیا استحکام و سختی مناسبی به گرانول ها می دهد. پلی وینیل پیرولیدون (PVP) علیرغم اینکه یک چسباننده قابل انعطاف و خوب است و در آب و الکل قابل انحلال است ولی مشخص شده است که افزودن PVP به علت ایجاد باند هیدروژنی با پلی آکریلیک اسیدها (مثل کاربومر) مخاط چسبی فراورده را به طور قابل ملاحظه ای کاهش می دهد (۱۱).

نشاسته، آویسل ومانیتول هم سازگاری شیمیایی خوبی با داروهای پپتیدی و پروتئینی نشان داده اند(۱۲). نشاسته به عنوان بازکننده نیز مطرح است. آویسل پرکننده نامحلول و غیر فعالی است که در ضمن به عنوان چسباننده جانبی در گرانولاسیون مرطوب عمل کرده و گرانول های سخت با ذرات ریز کم ایجاد می کند و باعث خشک شدن سریع و یکنواخت گرانول ها می شود و پخش دارو در فرمول را بهبود می بخشد و به عنوان باز کننده نیز عمل می کند.

مانیتول به عنوان یک پر کننده قندی و محلول در آب است که گرانول های حاصل از آن سریعا خشک می شوند(۱). هرچند از لاکتوز نیز در تهیه میکروتابلتهای .E.C حاوی انسولین استفاده شده است (۱۴) ولی به دلیل اجتناب از اثرات گلوکوژنیک لاکتوز و احتمال انجام واکنش میلارد در فرمولاسیون از آن استفاده نشد.

خشک کردن

روش Fluid- Bed Drying به دلیل سرعت بالا، خشک شدن یکنواخت گرانولها و عدم نیاز به دمای بالا برای خشک کردن گرانول های حاوی مواد موثره حساس به حرارت مناسب است، به طوری که می توان گرانول ها را در مدت ۳۰ دقیقه با جریان هوای ۲۵ درجه سانتیگراد خشک کرد. در نتیجه از عدم دناتوراسیون حرارتی انسولین اطمینان حاصل نمود.

میکرو انکپسولاسیون

محلول اودراژیت L100 در استن خالص تهیه شد. استفاده از استن به عنوان حلال باعث خشک شدن سریع روکش شده و نیاز به استفاده از حرارت را برطرف می کند. از طرفی از روش Wurster به دلیل سرعت بالا، سهولت انجام کار و عدم استفاده از دمای بالا استفاده شد و توانست با راندمان ۷۹٪(Ra) گرانولها را روکش دهد.

$$Ra = \frac{\text{(وزن گرانولها قبل از روکش — وزن گرانولها بعد از روکش)} \times 100}{\text{وزن پلیمرمصرفی}}$$

جدول۱: اجزای به کار رفته در فرمولاسیون گرانولها:F فرمولاسیون شاهد، AF فرمولاسیون حاوی آپروتینین ، ASF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و سدیم کولات، ACF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و کاربومر و ACSF فرمولاسیون حاوی آپروتینین، کاربومر و سدیم کولات می باشد.

شماره	اجزای فرمولاسیون	نقش	مقدار موجود در فرمولاسیونهای تهیه شده (۱۰۰g)				
			F	AF	ASF	ACF	ACSF
۱	نشاسته	پرکننده	۷۰/۵ g	۷۰/۵ g	۶۰/۵ g	۶۵/۵ g	۵۵/۵ g
۲	آویسل	پرکننده	۱۵ g	۱۵ g	۱۵ g	۱۵ g	۱۵ g
۳	مانیتول	پرکننده	۱۰ g	۱۰ g	۱۰ g	۱۰ g	۱۰ g
۴	سدیم کولات	جذب افزا	–	–	۱۰ g	–	۱۰ g
۵	کاربومر	مخاط چسب	–	–	–	۵ g	۵ g
۶	محلول انسولین	ماده موثره	۱۰ ml	۱۰ ml	۱۰ ml	۱۰ ml	۱۰ ml
۷	محلول آپروتینین	مهارکننده آنزیمی	–	۵ ml	۵ ml	۵ ml	۵ ml
۸	پودر ژلاتین	چسباننده	۴/۵ g	۴/۵ g	۴/۵ g	۴/۵ g	۴/۵ g
۹	آب مقطر	حلال چسباننده	۵۵ ml	۵۰ ml	۵۰ ml	۶۰ ml	۶۰ ml

www.SID.ir

Archive of SID

بررسی محتوای میکروکپسولها

با مشاهده نتایج حاصل از بررسی محتوای میکروکپسولها (نمودار ۱) مشخص می شود که درمورد تمام فرمولاسیونها حدود ۱۰۰٪ محتوای انسولین میکروکپسولها در طی فرآیند گرانولاسیون، خشك کردن، روکش دادن، نگهداری و پس از تست (در داخل نمونه های منجمد نمونه برداری شده از محیط انحلال) از نظر ایونولوژیکی دست نخورده باقی می ماند. مشخص شده است که انسولین در فرمولاسیون جامد تهیه شده به صورت پلت حداقل بمدت ۴ ماه در دمای محیط پایدار باقی می ماند(۱۲). بررسی دیگری روی انسولین در فراورده های جامد، پایداری به مدت چند ماه تا یك سال را نشان داده است(۱۴). در عین حال برای اطمینان بیشتر، نمونه های روکش داده شده تا زمان انجام آزمایشات آنالیز در فریزر نگهداری شدند.

بررسی سرعت آزاد سازی انسولین

با توجه به نمودار ۲ مشخص می شود که در تمام موارد، آزادسازی بدون تاخیر شروع شده و پس از ۳۰ دقیقه تقریباتمام انسولین موجود در میکروکپسولها آزاد می شود. میکروکپسولهای فاقدکاربومر(ASFوAF) سریعتر از میکروکپسولهای حاوی کاربومر (ACSF وACF) و پس از حدود ۲۰ دقیقه به حداکثر آزاد سازی خود می رسند. از سوی دیگر مشاهدات نشان می دهد که میکروکپسولهای فاقد کاربومر در محیط انحلال (pH=۷/۴) پس از حدود ۱۵-۱۰ دقیقه متورم شده و تا پایان زمان آزمایش (یك ساعت) شکل ظاهری خود را حفظ می کنند. به دلیل استفاده از محلول انسولین برای گرانولاسیون، دارو به صورت مولکولی در ماتریکس گرانول پراکنده شده و بنابراین به محض قرار گرفتن در محیط انحلال، به سرعت آزاد می گردد. از طرفی مشخص شده است که انحلال سریع آپروتینین و سدیم کولات در محیط روده قادر است همزمان مهار تجزیه آنزیمی انسولین و افزایش جذب مخاطی آن را تامین نماید(۱۳،۱۲). در این بررسی مشخص شد که افزودن سدیم کولات و آپروتینین در فرمولاسیون مذکور تاثیری در نمودار سرعت آزاد سازی انسولین ندارد که این نتیجه قبلا نیز در تحقیقات دیگران مشخص شده بود (۱۲).

در مورد میکروکپسولهای حاوی کاربومر، پس از قرار گرفتن در معرض محیط انحلال متورم شده و یك توده ژلی ایجاد می کنند. به نظر می رسد که آزاد سازی انسولین از این فرمولاسیون منوط به عبور انسولین از این لایه ژلی است که احتمالابا مکانیسم انتشار صورت می گیرد. لذا روند آزاد سازی انسولین از فرمولاسیونهای حاوی کاربومر به صورت خطی و به کندی صورت می گیرد.

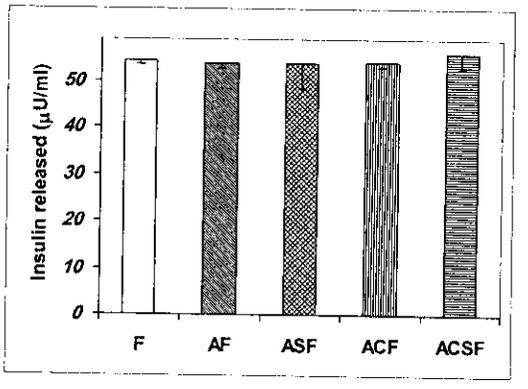
بررسی مقاومت روکش در محیط مشابه معده

با فرض اینکه کاهش ایجاد شده در محتوای انسولین میکروکپسولها مربوط به آزاد شدن آن در محیط مشابه معده باشد می توان گفت که روکش اودراژیت توانسته است تا حد قابل قبولی انسولین را از آزاد شدن و تجزیه در محیط مشابه معده حفظ کند. به خصوص فرمولاسیونهای حاوی آپروتینین قادر است بیش از ۷۵٪ محتوای انسولین میکروکپسولها را از تجزیه معدی محافظت کند. علت پایین بودن میزان انسولین باقیمانده در میکروکپسول ASF را می توان در وجود سدیم کولات دانست که احتمالا به دلیل کاهش کشش سطحی باعث سهولت ورود محیط انحلال از منافذ ریز موجود در روکش به داخل میکروکپسول می گردد.

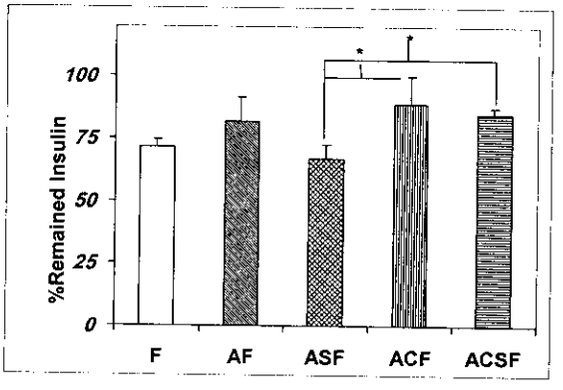
در نهایت مشخص شد که میکروکپسولهای ACSFو ACF قادرند تا حدود بیش از ۷۵٪ انسولین را سالم به روده (جایی که انسولین باید آزاد شود) تحویل دهند. در یك بررسی روی میکروسفرهای تهیه شده از اودراژیت، مشخص شده است که این میکروسفرها قادرند حدود ۸۰٪ انسولین را در برابر محیط اسیدی معده محافظت نمایند (۹). با توجه به این که تهیه میکروکپسول ساده تر از تهیه میکروسفر می باشد و در روش تهیه میکروکپسول، داروی پروتئینی استرسهای کمتری را در مقایسه با روش میکروسفر متحمل می شود، نتیجه به دست آمده در مقایسه با میکروسفر قابل قبول بوده و حتی می توان با به کار بردن روکش ضخیم تر و استفاده از پلیمرهای دیگر یا ترکیب پلیمری مختلف، میزان محافظت را افزایش داد.

www.SID.ir

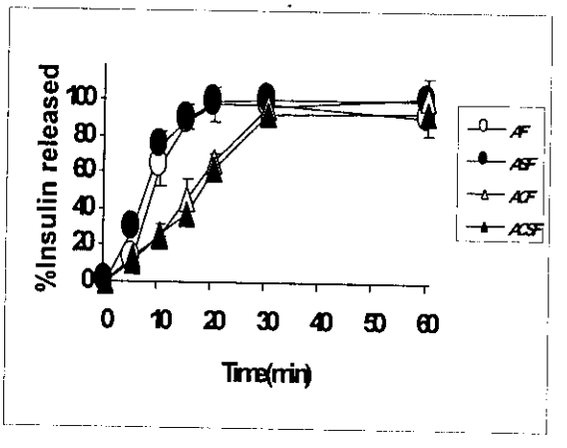
Archive of SID



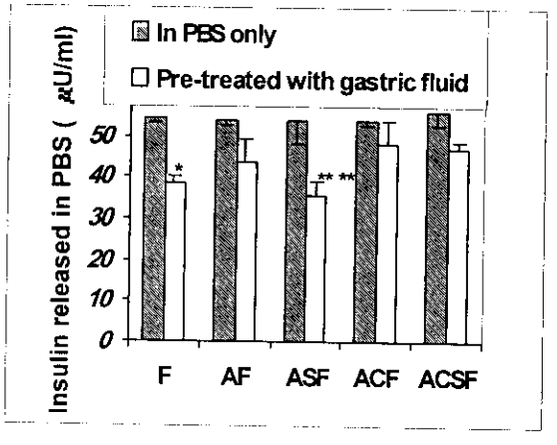
نمودار۱: انسولین آزاد شده از فرمولاسیونهای مختلف در محیط بافر فسفات (pH ۷/٤) (محتوای انسولین میکروکپسولها). F فرمولاسیون شاهد، AF فرمولاسیون حاوی آپروتینین ، ASF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و سدیم کولات، ACF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و کاربومر و ACSF فرمولاسیون حاوی آپروتینین، کاربومر و سدیم کولات می باشد.



نمودار۳ : انسولین باقیمانده در میکروکپسولها پس از یکساعت قرارگرفتن در محیط مشابه معده (P< ۰/۰۵*). F فرمولاسیون شاهد، AF فرمولاسیون حاوی آپروتینین ، ASF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و سدیم کولات، ACF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و کاربومر و ACSF فرمولاسیون حاوی آپروتینین، کاربومر و سدیم کولات می باشد.



نمودار ۲: روند آزاد سازی انسولین از فرمولاسیون‌های مختلف در محیط بافر فسفات (pH =۷/٤). F فرمولاسیون شاهد، AF فرمولاسیون حاوی آپروتینین ، ASF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و سدیم کولات، ACF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و کاربومر و ACSF فرمولاسیون حاوی آپروتینین، کاربومر و سدیم کولات می باشد.



نمودار ٤: مقایسه بین محتوای انسولین میکروکپسولها و انسولین باقی مانده در آنها پس از یک ساعت قرار گرفتن در محیط مشابه معده (P<۰/۰۱**و P<۰/۰۵*) F فرمولاسیون شاهد، AF فرمولاسیون حاوی آپروتینین ، ASF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و سدیم کولات، ACF فرمولاسیون حاوی آپروتینین و کاربومر و ACSF فرمولاسیون حاوی آپروتینین، کاربومر و سدیم کولات می باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

نتیجه گیری

۱- روش گرانولاسیون، خشك كردن و روكش دادن كه در این تحقیق ارائه شده است، برای تهیه سری های كوچك از فرمولاسیون های جامد چند واحدی مناسب بوده و افزودن مواد مؤثره پپتیدی و پروتئینی و سایر مواد كمكی به آن به سهولت امكان پذیر است.

۲- شرایط به كار رفته در طی فرمولاسیون، نگهداری و آنالیز نمونه ها، پایداری انسولین را از لحاظ ایمونولوژیكی تأمین می نماید.

۳- گرانول های روكش داده شده با اودراژیت L100، قادرند بیش از ۷۵٪ انسولین را به طور دست نخورده و سالم از معده به روده كوچك (جایی كه انسولین باید آزاد و جذب شود) تحویل دهند.

۴- فرمولاسیونهای تهیه شده آزادسازی سریعی را با روش in-vitro در محیط بافری (pH = ۷/۴) از خود نشان می دهند و افزودن آپروتینین و سدیم كولات، تأثیری بر روند آزادسازی انسولین نشان نمی دهد.

۵- فرمولاسیونهای حاوی سدیم كولات در تست مقاومت در برابر محیط اسیدی معده، محتوای انسولین كمتری نشان می دهندكه احتمالا آنرا می توان به خاصیت سورفكتانتی سدیم كولات و سهولت ورود محیط انحلال از منافذ ریز روكش به داخل میكروكپسول نسبت داد. ولی فرمولاسیون ACSF به دلیل وجود كاربومر تا حدی این نقیصه را بر طرف می كند.

۶- افزودن كاربومر باعث تأخیر در زمان حداكثر آزادسازی انسولین از میكروكپسول ها می شود ولی گرانول های حاوی كاربومر در طی تست آزادسازی، شكل ظاهری خود را حفظ می كنند و به صورت متورم باقی می مانند.

۷- از آنجایی كه تأثیر سدیم كولات، آپروتینین و كاربومر در افزایش جذب خوراكی انسولین و بهبود فراهمی زیستی آن ثابت شده است، می توان انتظار داشت كه پس از آزاد شدن انسولین از فرمولاسیون ACSF در روده كوچك شاهد افزایش جذب آن باشیم كه البته انجام تستهای فارماكولوژیك برای بررسی كارایی این فرمولاسیون در شرایط in- vivo ضروری است.

References

1. Bakan J. A., Microencapsulation, In: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. eds. Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kanig, J.L., ed., 3rd., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp. 412-429.
2. Banga A. K., Chien Y. W., 1988, Systemic delivery of therapeutic peptides and proteins, Int. J. Pharm., 48: 15-50.
3. Carino G. P., Jacob J. S., Mathiowitz E., 2000, Nanosphere based oral insulin delivery, J. Controlled Release., 65:261-269.
4. Cho Y. W., 1989, Oral delivery of insulin, The Lancet., 23:1218-1519.
5. Damge C., 1997, Poly (alkyl cyanoacrylate) nanospheres for oral administration of insulin, J. Pharm. Sci., 86:1403-4. Abstract from IPA.
6. Dapergolas J., Gregoriadis J., 1976, Hypoglycemic effect of liposome entrapped insulin administered intragastrically in rats, The Lancet., 16:824-827.
7. Davis S. S., Evaluation of the gastrointestinal transit and release characteristics of drugs, In: Drug Delivery Systems. eds. Johnson, P., Lloyd-Jones, J. G., Ellis Horwood LTD, England, 1987, pp. 164-179.
8. Florence A. T., Attwood D., Peptide and proteins. In: Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd., ed., Machmillan Press LTD, London, 1998, pp. 493-526.
9. Morishita I., Morishita M., Takayama K., Machida Y., Nagai T., 1992, Hypoglycemic effect of novel oral microspheres of insulin with protease inhibior in normal and diabetic rats, Int. J., Pharm., 78: 9-16.
10. Morishita M., Morishita I., Takayama K., Machida Y., Nagai T., 1992, Novel oral microspheres of insulin with protease inhibitor protecting from enzymatic degradation, Int. J. Pharm., 78: 1-7.
11. Tobyn M. J., Johnson J. R. and Dettmar P. W., 1996, Factors affecting in vitro gastric mucoadhesion II. Physical properties of polymers, Eur. J. Pharm. Biopharm., 42: 56-61.
12. Trenktrog T., Muller B. W., Specht F. M., Seifert J., 1996, Entric coated insulin pellets: development, drug release and in-vivo evaluation, Eur. J. Pharm. Sci., 4: 323-329.
13. Trenktrog T., Muller B. W., 1995, Preparation and characterization of a peptide containing w/o emulsion, Int. J. Pharm., 123: 199-207.
14. Ziv E., Kidron M., Raz I., Krausz M., Blatt Y., Rotman A., Baron H., 1994, Oral administration of insulin in solid form to nondiabetic dogs, J. Pharm. Sci., 83:792-794.

www.SID.ir