مقاله پژوهشی

ساخت و ارزیابی قرص‌های مخاط چسب حاوی داروی نیستاتین به‌منظور درمان کاندیدیاز دهانی

فاطمه احمدی[۱]، مهدی علی شیری[۲]، زهرا سبحانی[۳*]

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳- گروه کنترل کیفیت، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱۱/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۱/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: نیستاتین به‌عنوان یک داروی ضد قارچ علیه گونه‌های کاندیدا در درمان بیماری‌های مخاط دهان ازجمله آفت دهان استفاده می‌گردد. مشکل عمده‌ی فرمولاسیون‌های معمول این دارو کوتاه بودن زمان ماندگاری دارو در حفره دهان و طعم تلخ آن است. بر این اساس تولید قرص مخاط چسب، موردتوجه قرار گرفت تا ضمن افزایش مدت‌زمان ماندگاری دارو در دهان، طعم تلخ آن نیز پوشش داده‌شده و درنتیجه اثربخشی و همکاری بیمار برای مصرف دارو افزایش یابد.

مواد و روش‌ها: به‌منظور تولید قرص مخاط چسب از روش پرس مستقیم استفاده شد. پلیمرهای مخاط چسب استفاده‌شده در فرمولاسیون‌ها شامل سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کارباپول و هیدروکسی اتیل سلولز است. از این پلیمرها به‌تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر قرص‌های متفاوتی ساخته شد. سرعت و روند آزادسازی نیستاتین در فرمولاسیون‌های متفاوت بررسی شد؛ و فرمولی که شرایط بهینه رهایش دارو را داشت به‌عنوان فرمول بهینه انتخاب شد و در انتها بر روی آن تست‌های فارماسیوتیکسی و تست مخاط چسبی انجام گرفت.

نتایج: مطلوب‌ترین حالت برای تهیه‌ی قرص مخاط چسب حاوی نیستاتین با استفاده از پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز است که در ۳۰ دقیقه اول ۷۰ درصد دارو از قرص آزاد می‌گردد و ویژگی مخاط چسبی قابل قبولی را فراهم می‌کند.

نتیجه‌گیری: قرص مخاط چسب نیستاتین با استفاده از پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز به روش پرس مستقیم می‌تواند به‌عنوان یک فرمولاسیون با طعم مناسب جهت افزایش ماندگاری دارو در موضع و بهبود همکاری بیمار به کار رود.

کلمات کلیدی: نیستاتین، کاندیدیاز دهانی، قرص مخاط چسب، پلیمر، کربوکسی متیل سلولز

مقدمه

آفت‌های دهانی شامل زخم‌های رایج، عودکننده، دردناک سفید متمایل به زرد در مخاط دهان است که معمولاً در ۲۰٪ جمعیت رخ می‌دهد و طول دوره آن ۵ تا ۱۴ روز و در مواردی بیشتر است (۱). اتیولوژی آن ناشناخته است ولی در ارتباط با عواملی از قبیل سندرم بهجت، آتروپی حساس به گلوتن، کمبود آهن و اسید فولیک، قاعدگی، بیماری‌های نقص سندرم ایمنی مثل ایدز، بیماری‌های التهابی روده، غذا، داروها، استرس، تروما و واکنش‌های ازدیاد حساسیت و نوعی عامل قارچی به نام کاندیدا آلبیکنز است. معمولاً زخم آفت بدون باقی گذاشتن اثری بر روی مخاط دهان پس از دوره معینی ترمیم می‌شود و پس از گذشت فواصل نامنظم دوباره عود می‌کند (۱، ۲).

در بیماران با آفت مکرر آزاردهنده که بیشترین درصد را در حیطه بیماران مبتلابه آفت به خود اختصاص داده‌اند، اندازه آفت معمولاً بین ۲ تا ۵ میلی‌متر است و به‌طور مکرر عود می‌کند. اساس درمان در این افراد بر پایه استروئیدها است که به‌طور موضعی مصرف می‌شود و همچنین باید از یک داروی ضد قارچ به نام نیستاتین استفاده شود. نیستاتین علیه گونه‌های کاندیدا به‌خوبی اعمال اثر می‌کند و فعالیت ضد باکتریایی ندارد. موفقیت درمان کاندیدیاز دهانی بسیار وابسته به شکل داروئی

*نویسنده مسئول: زهرا سبحانی، گروه کنترل کیفیت، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
Email: sobhani@sums.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-5484-4175

مورداستفاده جهت تجویز این دارو در حفره‌ی دهان است (۵-۳). مکانیسم اثر نیستاتین به این صورت است که بااتصال به استرول‌های موجود در غشاء سلولی قارچ باعث تغییر در نفوذپذیری غشاء شده و باعث می‌شود که محتویات ضروری داخلی سلول قارچ از آن خارج شود (۶). این دارو خیلی به‌سختی در آب حل می‌شود (very slightly soluble) و در محلول آبی ناپایدار است (۷). در حال حاضر برای درمان آفت دهانی از پودر آماده برای سوسپانسیون نیستاتین استفاده می‌شود. دوز درمانی فرم سوسپانسیون خوراکی نیستاتین برای عفونت‌های کاندیدای دهانی، ۶۰۰۰۰۰–۴۰۰۰۰۰ واحد هر ۶ ساعت است و هر ۱۰۰ میلی‌گرم پودر آن برابر با ۵۰۰۰۰۰ واحد است. استفاده از فرم سوسپانسیون علاوه بر اینکه به علت شکل مایع، منجر به احساس مزه نامطبوع نیستاتین در دهان می‌شود، از حفره دهانی سریع شسته شده و درنتیجه مدت‌زمان تماس دارو با ضایعات بسیار محدود است.

با استفاده از سیستم‌های مخاط چسب، دارو در موضع اثر تجمع یافته وکارآیی دارو افزایش پیدا می‌کند (۱۰-۸). طراحی یک سیستم مخاط چسب دهانی که منجر به آزاد شدن نیستاتین در حفره دهانی و محل ضایعات آفت شود می‌تواند به روند درمان کمک بسزایی کند (۱۱). در مقایسه با اشکال دارویی معمولی، سیستم‌های مخاط چسب دارای مزایای متعددی هستند، مانند طولانی کردن زمان ماندگاری دارو در محل اثر، دارورسانی هدفمند، افزایش تماس بین شکل دارویی و مخاط جذب‌کننده دارو. علاوه بر آن اشکال دارویی مخاط چسب برای بیماری‌های مخاطی بسیار مناسب هستند زیرا باعث کاهش دوز مصرفی و به حداقل رساندن عوارض جانبی می‌شوند (۱۴-۱۲). در فرمولاسیون‌های مخاط چسب از پلیمرها به‌عنوان جزء چسباننده استفاده می‌شود. این پلیمرها معمولاً محلول در آب هستند و وقتی به‌صورت خشک مصرف می‌شوند، از سطح مخاط آب جذب می‌کنند. این انتقال آب باعث واکنش‌های چسبانندگی بین پلیمر و مخاط می‌شوند. افزایش زمان تماس دارو با مخاط با استفاده از پلیمرهای مخاط چسب به‌طور قابل‌توجهی کارآیی درمان را بهبود می‌دهد (۱۵، ۱۶). کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، هیدروکسی اتیل سلولز از مشتقات سلولز هستند که خاصیت مخاط چسبی بالایی دارند. کاربوپول ۹۳۴ هم از مشتقات آکریلیک اسید است که خاصیت مخاط چسبی قابل‌توجهی دارد (۱۷، ۱۸). از نمونه‌های مطالعات انجام‌شده درزمینه‌ی قرص‌های مخاط چسب دهانی می‌توان به ترکیبات کاربومر و کاربومرسدیم در قرص‌های مخاط چسب نیستاتین (۳، ۱۹)، قرص‌های مخاط چسب دهانی تئوفیلین (۲۰)، قرص‌های مخاط چسب دهانی مایکونازول (۲۱)، قرص‌های مخاط چسب دهانی مترونیدازول (۲۲) و قرص‌های مخاط چسب آسیکلوویر (۲۳) اشاره کرد.

در مطالعه حاضر با استفاده از پلیمرهای مخاط چسب، به‌صورت انفرادی یا ترکیبی قرص‌های مخاط چسب متعددی حاوی نیستاتین طراحی و ساخته شد و روند آزادسازی دارو از قرص موردمطالعه قرار گرفت و درنهایت فرمولاسیون بهینه‌ای که هم ازلحاظ فارماسیوتیکسی و هم ازنظر مخاط چسبی ویژگی قابل‌قبول داشت معرفی گردید.

مواد و روش‌ها

مواد مورداستفاده در این مطالعه، شامل پودر نیستاتین اهدایی از شرکت داروسازی رها_اصفهان، سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، هیدروکسی اتیل سلولز، کارباپول ۹۳۴، سدیم لوریل سولفات، منیزیم استئارات و مانیتول تولید شرکت مرک آلمان است.

روش تعیین مقدار دارو

برای اندازه‌گیری غلظت نیستاتین از روش UV اسپکتروسکوپی استفاده شد. به‌منظور تعیین حداکثر طول‌موج جذبی نیستاتین، ابتدا مقدار ۲۵µg/ml دارو در آب دیونیزه حاوی سدیم لوریل سولفات (w/v) ۰/۲٪ حل گردید به‌گونه‌ای که محلول شفاف ایجاد گردد و سپس جذب محلول در محدوده طول‌موج‌های ۲۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV اسکن و طول‌موج حداکثر تعیین گردید.

جهت رسم منحنی استاندارد برای تعیین مقدار دارو، میزان جذب غلظت‌های استاندارد در محلول سدیم لوریل سولفات (w/v) ۰/۲٪ توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (UV) در طول‌موج ۳۰۶ نانومتر خوانده شد. این کار برای هر غلظت در یک روز سه مرتبه و در سه روز متوالی تکرار گردید. میانگین جذبی غلظت‌ها در برابر غلظت به‌عنوان منحنی استاندارد رسم گردید. آنالیزهای مربوط به اعتبار سنجی منحنی استاندارد انجام شد.

تهیه فرمولاسیون‌های متفاوت

با توجه به هدف تهیه قرص مخاط چسب نیستاتین، از

پلیمرهایی استفاده شد که میزان مخاط چسبی آن‌ها بالا باشد؛ بنابراین پلیمرهای کربوکسی متیل سلولز (CMC)، کارباپول ۹۳۴(CP) ، هیدروکسی اتیل سلولز (HEC) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) به‌عنوان مطلوب‌ترین پلیمرهای در دسترس در نظر گرفته شد. طراحی فرمولاسیون‌ها بر این اساس صورت گرفت که ۵۰٪ وزن هر قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی، پلیمر مخاط چسب و ۵۰٪ باقیمانده شامل ۱۰۰ میلی‌گرم دارو، ۵ میلی‌گرم منیزم استئارات (لوبریکانت) و ۱۴۵ میلی‌گرم مانیتول (شیرین‌کننده) جزء اکسیپیان‌های ثابت در هر فرمولاسیون در نظر گرفته شد و از هر فرمولاسیون ۱۰ قرص تهیه شد و از هرکدام ۳ عدد در میزان آزادسازی دارو استفاده شد.

بر این اساس از پلیمرهای مخاط چسب به‌صورت ترکیبی و جداگانه طبق جدول شماره (۱) قرص‌هایی تهیه گردید. قرص‌ها به شکل پرس مستقیم ساخته شدند و میزان سختی آن‌ها در محدوده ثابت ۶ تا ۸ در نظر گرفته شد.

بررسی روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های اولیه

قرص مخاط چسب در دهان از یک سمت به بافت موردنظر چسبیده و از سطوح دیگر در تماس با محیط دهانی است. جهت مشابه‌سازی این شرایط، ابتدا قرص‌های تهیه‌شده توسط چسب آکریلات به سطح یک سکه چسبانده شد و برای بررسی روند آزادسازی دارو از دستگاه USP Dissolution Apparatus 2(Erweka, DT70) حاوی ۹۰۰ سی‌سی آب دیونیزه استفاده شد. جهت ایجاد شرایط سینک برای داروی کم محلول نیستاتین به محیط آزادسازی سورفاکتانت سدیم لوریل سولفات به میزان ۰/۲٪ اضافه گردید.

دمای دستگاه ۱±۳۷ سانتی‌گراد و سرعت چرخش پدل ۱۰۰rpm در نظر گرفته شد. جهت بررسی روند آزادسازی دارو در زمان‌های ۰، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۲۴۰ و ۳۶۰ دقیقه، میزان ۵ سی‌سی از محیط آزادسازی دارو برداشته و با ۵ سی‌سی محیط تازه جایگزین گردید. نمونه جداشده به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۵۰۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید تا اکسیپیان‌های نامحلول در محیط رسوب کند و در تعیین مقدار دارو تداخل ایجاد نگردد.

میزان جذب UV هر نمونه در طول‌موج ۳۰۶nm توسط دستگاه UV Spectroscopy(Shimadzu,UV 165OPC) مورد ارزیابی قرار گرفت و در مواقع لازم نیز رقیق‌سازی انجام شد. با توجه به منحنی استاندارد میزان داروی آزادشده از فرمولاسیون مشخص گردید. منحنی استاندارد تعیین مقدار دارو و نیز منحنی‌های مربوط به آزادسازی نیستاتین، با استفاده از نرم‌افزار Excel 2016 رسم شد. این آزمایش بر روی ۳ قرص از هر فرمولاسیون انجام گردید. لازم به ذکر است که عدم تداخل جذبی پلیمرها با داروی نیستاتین در طول‌موج ۳۰۶ nm نیز مدنظر قرار گرفت.

تست‌های فرمولاسیون بهینه

تست‌های فارماکوپه‌ای

بعد از مشخص شدن فرمولاسیون‌های بهینه که شرایط مناسب آزادسازی نیستاتین از قرص را داشته باشند، تست‌های فارماکوپه‌ای لازم بر روی آن‌ها انجام شد تا کیفیت قرص مشخص گردد. این تست‌ها شامل اندازه‌گیری انحراف وزن، میزان

جدول ۱- میزان پلیمر مخاط چسب موجود در هر فرمولاسیون

شماره فرمولاسیون	پلیمرهای مخاط چسب برحسب میلی‌گرم			
	CMC	HPMC	CP	HEC
F1	-	-	-	۲۵۰
F2	۲۵۰	-	-	-
F3	-	۲۵۰	-	-
F4	-	-	۲۵۰	-
F5	-	-	۱۵۰	۱۰۰
F6	-	۱۰۰	۱۵۰	-
F7	۱۰۰	-	۱۵۰	-
F8	-	-	۲۰۰	۵۰
F9	-	-	۲۲۵	۲۵
F10	-	-	۵۰	۲۰۰
F11	۲۵	-	۲۵	۲۰۰
F12	۲۵	-	۲۰۰	۲۵
F13	-	۱۲۵	-	۱۲۵
F14	۱۲۵	۱۲۵	-	-
F15	۱۲۵	-	-	۱۲۵

CMC: Carboxy Methyl Cellulose
HPMC: Hdroxy Propyl Methyl Cellulose
CP:Carbopol 934
HEC: Hydroxy Ethyl Cellulose

ضخامت، میزان سختی و میزان فرسایش است که بر اساس فارماکوپه آمریکا انجام شد.

تست مخاط چسبی

از فرمولاسیون بهینه تست مخاط چسبی توسط متد طراحی‌شده در دستگاه آنالیز بافتی (Textureanalyzer, Brookfield, TexturePro CT software v1.2) موردمطالعه قرار گرفت. سطح مخاط زبان گوساله موردمطالعه ۲×۲/۵ سانتی‌متر بوده و نیروی لازم برای جداسازی سطوحی که ماده در بین آن قرارگرفته بود، با کمک دستگاه موردمطالعه قرار گرفت (۲۴). هر تست ۳ مرتبه انجام شد.

آنالیز حرارتی (DSC)

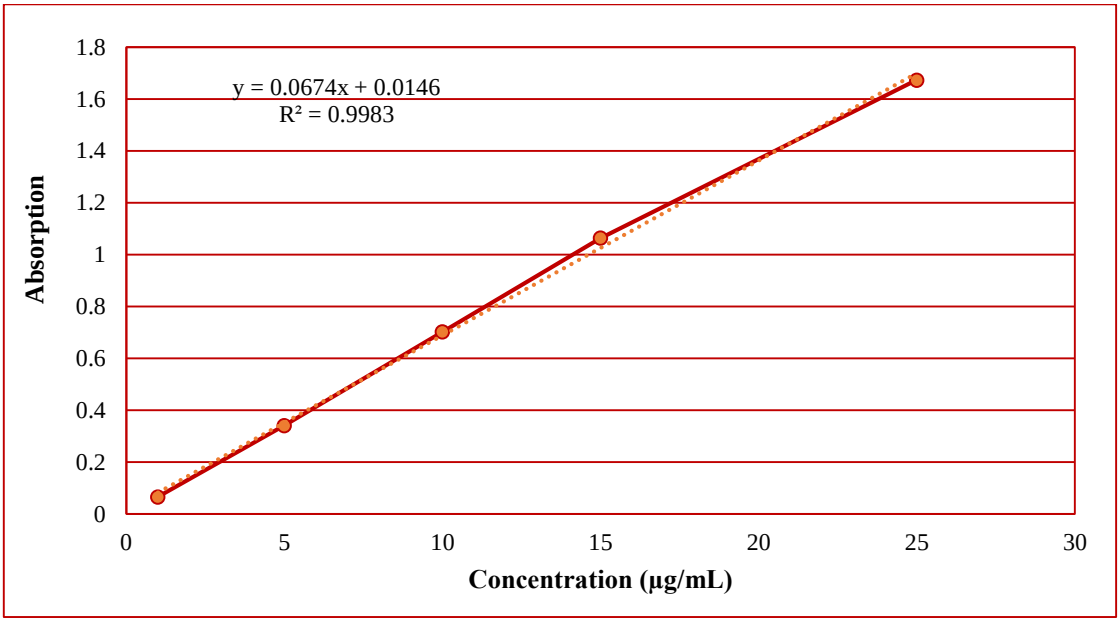
نمودار تغییرات حرارتی برای مخلوط فیزیکی پلیمرهای هیدروکسی اتیل سلولز، سدیم کربوکسی متیل سلولز و کارباپول با نسبت‌های متفاوت توسط دستگاه DSC(BAHR Thermoanalyser GmbH 302,winTA 9.0 software) ثبت شد. هدف از این کار بررسی نوع تغییرات ایجادشده در آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های حاوی پلیمرهای بیان‌شده است. میزان ۱۵ میلی‌گرم از هر نمونه در پن‌های آلومینیومی قرار داده شد و یک پن آلومینیومی نیز به‌عنوان رفرنس استفاده شد. ترموگرام نمونه‌ها با گرم کردن آن‌ها با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه و در محدوده‌ی دمایی ۲۵ تا ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد ثبت گردید.

نتایج

رسم منحنی استاندارد تعیین مقدار نیستاتین

نمودار اسپکتروسکوپی نیستاتین در محدوده طول‌موج ۲۰۰-۴۰۰nm بررسی شد و مشخص گردید که بیشترین جذب UV نیستاتین در طول‌موج ۳۰۶nm است.

منحنی استاندارد برای محدوده غلظتی ۱-۲۰ µg/ml با ضریب رگرسیون ۰/۹۹۹۸، درصد تغییرات درون روز و بین روز کمتر از ۷٪ و صحت بالای ۹۷٪ به دست آمد. نمودار ۱ منحنی استاندارد نیستاتین را نشان می‌دهد.



نمودار ۱– منحنی استاندارد نیستاتین در محلول آبی حاوی سدیم لوریل سولفات ۰/۲٪

نتایج عدم تداخل جذبی پلیمرها با داروی نیستاتین

روند جذب UV پلیمرهای مورداستفاده در ساخت قرص در محدوده‌ی ۲۰۰-۴۰۰ nm مورد ارزیابی قرار گرفت تا احتمال وجود تداخل جذبی پلیمر با دارو بررسی شود. بدین منظور محلولی از این پلیمرها با غلظتی مشابه غلظت حاصل از حل شدن قرص کامل در محلول سدیم لوریل سولفات (w/v) ۰/۲٪ تهیه شد و جذب آن در زمان‌های ۰،۱۰، ۲۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۲۴۰ و ۳۶۰ دقیقه موردبررسی قرار گرفت. مشخص شد

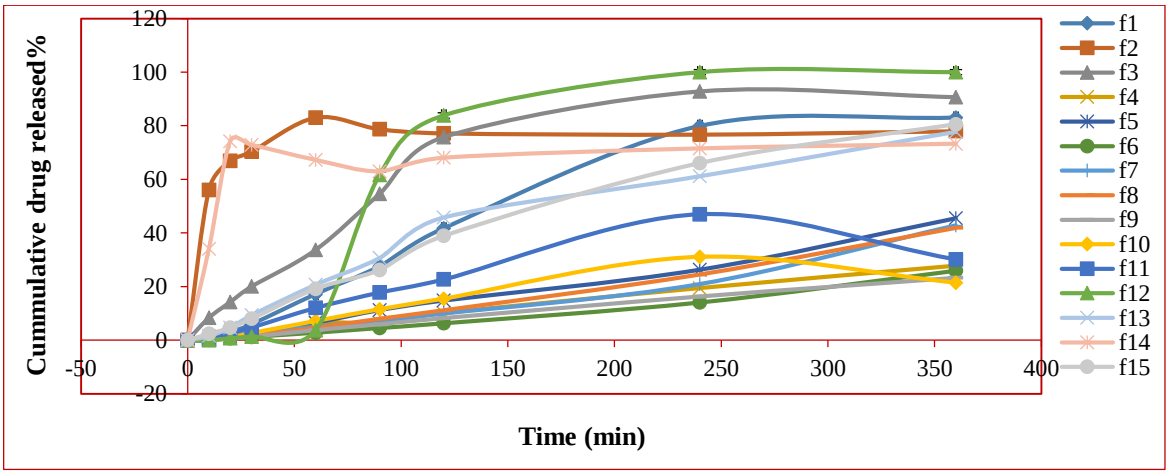
که این پلیمرها در طول‌موج ۳۰۶nm جذب مداخله کننده‌ی قابل‌توجهی که در آنالیز دارو مشکل ایجاد کند نداشته‌اند.

نتایج آزادسازی نیستاتین از فرمولاسیون‌های مختلف

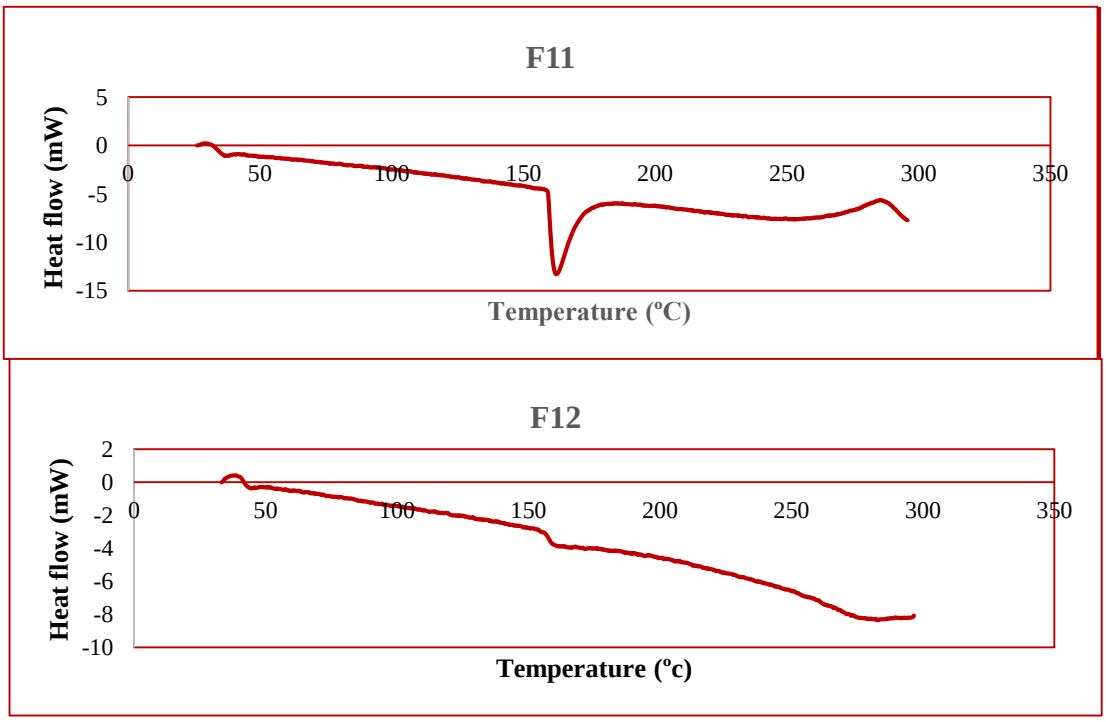
نمودار حاصل از روند آزادسازی نیستاتین از فرمولاسیون‌های تهیه‌شده در نمودار ۲ ارائه‌شده است. همان‌طور که مشخص است، سریع‌ترین شیب نمودار مربوط به فرمولاسیون حاوی پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز است (F2) که در ۶۰ دقیقه اول اکثر دارو را در محیط آزاد کرده است. فرمولاسیون‌های شماره (۱، ۳، ۴) نیز با شیب ملایم‌تری دارو را آزادکرده‌اند. در فرمولاسیون‌هایی که از ترکیب دو یا چند پلیمر ساخته‌شده‌اند، دارو با الگوهای متفاوتی آزاد شد.

تست آنالیز حرارتی

تست آنالیز حرارتی DSC بر روی پلیمرهای فرمولاسیون‌های F11 و F12 انجام شد که در نمودار ۳ نشان داده‌شده است.



نمودار ۲- میزان آزادسازی نیستاتین از فرمولاسیون‌های مختلف. نوع و میزان پلیمرهای استفاده‌شده در فرمولاسیون‌ها در جدول شماره ۱ آمده است.



نمودار ۳- تست آنالیز حرارتی DSC مربوط به پلیمرهای F11 و F12

F11: CMC(25mg)+CP(25mg)+HEC(200mg)
F12:CMC(25mg)+CP(200mg)+HEC(25mg)

نتایج تست‌های مربوط به فرمولاسیون بهینه

ازآنجایی‌که فرمولاسیون F2 که بر پایه‌ی ۲۵۰ میلی‌گرم سدیم کربوکسی متیل سلولز ساخته‌شده است بیشتر داروی خود را در نیم ساعت اولیه آزاد می‌کند (تقریباً ۷۰ درصد)، این فرمولاسیون به‌عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب شد و تست‌های تکمیلی روی آن صورت گرفت.

نتایج تعیین انحراف وزن

میانگین وزن ۲۰ قرص ساخته‌شده ۰/۵۰۱ گرم، انحراف استاندارد ۰/۰۰۱ و CV% معادل ۰/۲ محاسبه شد که در محدوده قابل‌قبول فارماکوپه است.

نتایج اندازه‌گیری ضخامت

میانگین ضخامت ۲۰ قرص ساخته‌شده ۳/۲۹۲ میلی‌متر، انحراف استاندارد ۰/۰۳۹ و CV% معادل ۱/۱۸ محاسبه شد که در محدوده قابل‌قبول فارماکوپه است.

نتایج میزان فرسایش‌پذیری

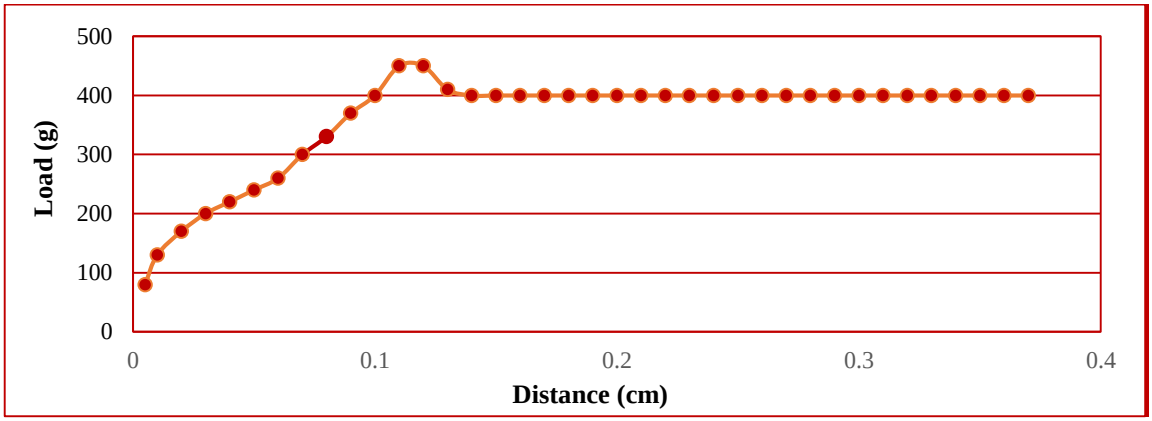
میزان فرسایش بیست قرص ۱٪ به دست آمد که در محدوده قابل‌قبول فارماکوپه است.

نتایج اندازه‌گیری سختی

میانگین سختی ۲۰ قرص ساخته‌شده ۶/۶۴۱، انحراف استاندارد ۰/۳۹۴ و CV% معادل ۵/۹۳۴ محاسبه شد که در محدوده قابل‌قبول فارماکوپه است.

نتایج اندازه‌گیری مخاط چسبی

نتایج تست مخاط چسبی نشان داد که میزان کار (work) لازم برای جدا نمودن قرص از سطح مخاط معادل ۵±۶۶/۷ میلی ژول است که برای قرص‌های مخاط چسب نتیجه قابل قبولی است. منحنی حاصل از تست مخاط چسبی در نمودار ۴ نشان داده‌شده است.



نمودار ۴- نتایج اندازه‌گیری میزان مخاط چسبی‌تر فرمولاسیون بهینه (F2) که فقط حاوی کربوکسی متیل سلولز به‌عنوان پلیمر مخاط چسب است.

بحث و نتیجه‌گیری

طراحی سیستم مخاط چسب دهانی برای نیستاتین که بتواند مدت‌زمان بیشتری دارو را در مجاورت ضایعات آفت دهانی قرار دهد به تسریع روند درمان کمک می‌کند (۱۹). درحالی‌که حاضر قرص مخاط چسب دهانی تریامسینولون برای آفت دهانی در فاز مطالعات بالینی است که در تهیه آن از HPMC استفاده‌شده است. شکل لوزنج نیز از نیستاتین برای درمان کاندیدیاز دهانی در بازار دارویی دنیا وجود دارد که اثر طولانی‌تری نسبت به شکل سوسپانسیون دارد ولی به علت قند موجود در آن‌هم برای افراد دیابتی محدودیت مصرف دارد و هم می‌تواند اثر نامطلوب روی دندان‌ها بگذارد (۲۵). داروی نیستاتین به دلیل داشتن دو ویژگی مهم کاندید مناسبی برای تهیه فرمولاسیون‌های مخاط چسب به شکل قرص است. این دارو در آب نامحلول بوده و در محلول آبی ناپایدار است (۲۶)؛ بنابراین محدودیت‌هایی در تهیه آن به شکل دهان‌شویه وجود دارد. در ضمن طعم تلخ این دارو مصرف اشکال دارویی مخاط چسب به شکل ژل را با مشکل مواجه کرده است (۲۶). تاکنون مطالعاتی بر همین مبنا برای تهیه اشکال دارویی مخاط چسب حاوی نیستاتین انجام‌شده است. ژل و فیلم مخاط چسب کایتوزان (۲۷)، قرص مخاط چسب با پایه کاربومر (۳)، فیلم‌های مخاط چسب حاوی کاربومر و کربوکسی متیل سلولز (۲۸) که در این موارد هدف اصلی فراهم کردن بستر مناسب برای چسبیدن به مخاط دهان است. با استفاده از پلیمر کایتوزان به‌عنوان عامل مخاط چسب ژل یا فیلم تهیه‌شده که بتواند در

برابر بیماری‌های پاتوژن دهانی ازجمله کاندیدا و هم‌چنین بتواند در موش‌هایی که دچار التهاب موکوس دهانی حاصل از داروهای شیمی‌درمانی شده‌اند، تأثیرات درمانی مفید خود را ایجاد کند (۲۷) که البته میزان مخاط چسبی ژل و ماندگاری آن در دهان کمتر از فرم قرص ساخته‌شده در این مطالعه است. وقتی از کاربومر به‌عنوان پایه قرص مخاط چسب استفاده‌شده است (۳) سرعت آزادسازی دارو بسیار کند است به صورتی که در مدت ۵ تا ۷ ساعت ۹۰٪ دارو آزاد می‌شود بنابراین مدت‌زمان نگه‌داشتن قرص در دهان طولانی است که ممکن است موردقبول بیمار نباشد (۳)؛ و یا در حالتی که با کاربومر و کربوکسی متیل سلولز فیلم مخاط چسب تهیه‌شده است برای بهبود ویژگی‌های فیلم، استفاده از مواد جانبی دیگر ضرورت پیدا می‌کند که پروسه ساخت را پیچیده‌تر می‌سازد (۲۸). البته مطالعاتی نیز با جهت تهیه نانوذرات پلیمری حاوی نیستاتین صورت گرفته است (۲۹، ۳۰) که گرچه می‌تواند اثر ضد قارچی دارو را تقویت کند ولی در تجویز بالینی احتمال جذب سیستمیک را بالا می‌برد که جای تحقیق دارد.

در مطالعه حاضر با تهیه قرص با استفاده از پلیمر مخاط چسب و اکسیپیان های جانبی اضافه‌شده علاوه بر پوشش طعم نامناسب دارو، ماندگاری دارو در موضع اثر افزایش می‌یابد و محور مطالعه رسیدن به‌سرعت آزادسازی منطقی نیستاتین از پایه قرص مخاط چسب است که در جهت برطرف نمودن مشکلات اشاره‌شده در مطالعات قبلی است.

با ترکیب انواع پلیمرهای سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کارباپول و هیدروکسی اتیل سلولز، قرص‌های مخاط چسب با سرعت آزادسازی متفاوتی از دارو به دست آمد.

در صورت استفاده از کربوکسی متیل سلولز در عرض نیم ساعت قسمت بیشتر دارو آزاد می‌شود. در استفاده از هیدروکسی اتیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کارباپول به ترتیب سرعت رهایش نیستاتین کمتر می‌شود. مشاهده شد که وقتی کارباپول به‌صورت ۱۰۰ درصد استفاده‌شده است میزان آزادسازی دارو بسیار کم است همان‌طوری که بعد از ۶ ساعت فقط ۲۷ درصد دارو آزادشده است (نمودار ۲). حتی در فرمولاسیون‌های ۵، ۸، ۹ و ۱۰ نیز که از درصد کمتر کارباپول در کنار هیدروکسی اتیل سلولز استفاده‌شده است، مجدداً میزان آزادسازی دارو کم است و هر چه میزان کارباپول افزایش‌یافته شیب نمودار کندتر شده و سرعت آزادسازی دارو کاهش می‌یابد. وقتی کارباپول در ترکیب با هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز استفاده شد (فرمولاسیون‌های ۶ و ۷) سرعت آزادسازی کاهش می‌یابد اما در کل، مقایسه فرمولاسیون F6 نسبت به F7 دارای سرعت آزادسازی بالاتری است یعنی وقتی از سدیم کربوکسی متیل سلولز استفاده می‌شود سرعت آزادسازی بیش‌تر می‌شود. وقتی از ترکیب سه پلیمر با یکدیگر استفاده شد، برخلاف انتظار باوجود افزایش کارباپول، میزان آزادسازی دارو افزایش یافت، بنابراین تست آنالیز حرارتی DSC بر روی پلیمرهای فرمولاسیون‌های F11 و F12 انجام شد که در نمودار ۳ نشان داده‌شده است.

دمای ذوب کاربومر ۹۳۴ (۲۶۰ درجه سانتی‌گراد)، هیدروکسی اتیل سلولز (۱۴۰ درجه سانتی‌گراد) و سدیم کربوکسی متیل سلولز (۲۵۲ درجه سانتی‌گراد) است (۱۷). بر اساس نمودار DSC، فرمولاسیون F11 حاوی یک پیک اندوترمیک شارپ است ولی در F12 پیک شارپی به‌وضوح دیده نمی‌شود که به‌احتمال‌زیاد منجر به تشکیل نوعی ساختار کریستالی شده است که نقطه‌ی ذوب یا Tg را در ۱۶۷/۲ درجه سانتی‌گراد نشان می‌دهد ولی در F12 به نظر می‌رسد ترکیب پلیمرها با یکدیگر منجر به تشکیل ساختار آمورف شده که نشان‌دهنده‌ی Tg واضحی نیست و همان‌طور که ثابت‌شده آزادسازی از یک محیط آمورف به دلایل ترمودینامیکی سریع‌تر از یک محیط کریستالی صورت می‌گیرد (۳۱) که منجر به نتایج آزادسازی متفاوتی در فرمولاسیون‌های F11 و F12 شده است.

در سه فرمولاسیون انتهایی F13، F14 و F15 پلیمر کارباپول از فرمولاسیون‌ها حذف شد. همان‌طور که در نمودار ۲ نشان داده‌شده است، انتظار می‌رفت در فرمولاسیون F14 میزان آزادسازی دارو سریع‌تر صورت گیرد چون پلیمرهای سدیم کربوکسی متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز که در فرمولاسیون F2 و F3 بیش‌ترین شیب آزادسازی دارو را داشتند با یکدیگر در یک ترکیب پلیمری قرار گرفته‌اند.

با توجه به اینکه قرص مخاط چسب نیستاتین جهت مصرف دهانی است، بهتر است دارو را سریع‌تر آزاد کند تا نیازی به نگه‌داشتن طولانی‌مدت قرص در دهان نباشد. سرعت آزادسازی دارو هم به نوع پلیمر و هم به نسبت پلیمرهای استفاده‌شده وابسته است. با استفاده از سدیم کربوکسی متیل سلولز می‌توان به این فرمولاسیون رسید که در عرض ۳۰ دقیقه تقریباً ۷۰

درصد دارو آزاد می‌شود که در مقایسه با مطالعات مشابه (۳، ۲۸) مدت‌زمان مناسبی است. از مانیتول هم در کنار پلیمر می‌توان به‌منظور بهبود طعم دارو استفاده نمود. این قرص مخاط چسب علاوه بر دارورسانی مستقیم به محل اثر، سهولت مصرف را نیز دارد که درمجموع پذیرش بیمار را افزایش می‌دهد.

میزان آزادسازی دارو در فرمولاسیون F14 و F2 بسیار به یکدیگر شبیه می‌باشند و با توجه به اینکه هر دو از نوع فرمولاسیون‌های سریع رهش می‌باشند و در F2 فقط از یک پلیمر استفاده‌شده است، F2 به‌عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب گردید.

فرمولاسیون‌های F13 و F15 را نیز می‌توان به‌عنوان فرمولاسیون‌های آهسته رهش در نظر گرفت و چون فراورده تهیه‌شده به‌صورت قرص مخاط چسب است و می‌بایست در دهان قرار گیرد، احتمالاً پذیرش بیمار نسبت به ماندگاری ۶ ساعته قرص مخاط چسب در دهان کمتر از مـاندگاری ۱ الـی ۲ ساعته آن است که در فرمولاسیون F2 اتفاق افتاده است. با توجه به نتایج مخاط چسبی مناسبی که از فرمولاسیون انتخابی به دست آمد و با در نظر گرفتن رهش دارو با سرعت مطلوب از قرص، انجام مطالعات بالینی و مقایسه اثرات قرص مخاط چسب با شکل دارویی رایج (سوسپانسیون) در درمان کاندیدیاز دهانی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجوی داروسازی مهدی علی شیری، با شماره ۶۷ مصوب دانشکده داروسازی علوم پزشکی شیراز، است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

References

1. Conkin R, Blasberg B. Common Inflammatory of the mouth. Int J Dermatol. 1991; 30(5):328-35.
2. Tommasi A. ReccurentAphtus Ulceration. Rev Fac. 1997; 15(1):1-8
3.Llabot JM, Manzo RH, Allemandi DA. Drug release from carbomer:carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system. Int J Pharm. 2004; 276: 59–66.
4. Llabot JM, Manzo RH, Allemandi DA. Novel mucoadhesive extended release tablets for treatment of oral candidosis: "In vivo" evaluation of the biopharmaceutical performance. J Pharm Sci.2009:98(5):1871-187
5. Sakeer K, Al-Zein H, Hassan I, Martin GP, Nokhodchi A. Use of xanthan and its binary blends with synthetic polymers to design controlled release formulations of buccoadhesivenystatin tablets. Pharm Develop Technol. 2010: 15(4): 360-368
6. Young A, Bosly D, Gibbs S. A Double-Blind Comparison of Fluconazol and Nystatin in The Prevention of Candidiasis in Patients With Leukemia. Eur J Cancer.1999;35(8):1208-13.
7.USP32/NF27.UnitedStates Pharmacopeia.2009.P. 3122-24.V4.
8. Miyazaki S, Kawasaki N, Nakamura T. Oral Mucosal Bioadhesive Tablets of Pectin and HPMC. J Pharm. 2000;204(1-2):127-32.
9. Gandi R, Robinson J. A Bioadhesive Delivery System as an Alternative to Infiltration Anesthesia. J Pharma Sci. 1998; 50-145.
10. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath RA, Banji D, Mucoadhesive drug delivery system: An overview. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(4): 381–387
11. Khatry S, Sirish, Shastri N, SadanandamM.Novel drug delivery systems for antifungal therapy.Int J Pharmacy and Pharma Sci. 2010; 2(4):6-9
12. Reddy BV, Sekar M. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Tablets of MetoprololTartarate. AJMPS. 2015; 3(2): 255–262
13. Senel S and Hincal AA. Drug penetration enhancement via buccal route; possibilities and limitations. J Cont Rel. 2001; 72:133-144.
14. Harris D, Robinson JR. Drug delivery via the mucous membrane of oral cavity. J Pharm Sci. 1992; 81:1-10.
15.Gite SS, Shinkar DM, SaudagarRB. Development and Evaluation of Mucoadhesive Tablets of Atenolol and its B-Cyclodextrin Complex..Asian J Biomed Pharma Sci. 2014; 4(37):25-32.
16. Bhatt DA, Pethe AM. Mucoadhesive Drug Delivery Systems: An Overview. J Pharmacy Res. 2010; 3(8):1743-1747.

17. Yadav VK, Gupta AB, Kumar R. Yadav JS, Kumar B. Mucoadhesive Polymers: Means of Improving the Mucoadhesive Properties of Drug Delivery System. JChem Pharm Res. 2010; 2(5):418-432.
18. Rowe RC,Sheskey PJ, Quinn ME, Handbook of Pharmaceutical Exipients. Sixth edition, London, Pharmaceutical Press. 2006.
19. Llabot JM, Manzo RH, AllemandiDA.Double-Layered Mucoadhesive Tablets Containing Nystatin. AAPS PharmSciTech 2002; 3 (3): 47-52
20. Boyapally H, Nukala RK, Bhujbal P, Douroumis D. Controlled release from directly compressible theophylline buccal tablets. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 77 (2010) 227–233.
21. Moghaddam FA, AtyabiF, DinarvandR. Preparation and in vitro evaluation of mucoadhesion and permeation enhancement of thiolated chitosan-pHEMA core-shell nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. 2009;5: 208–215
22. Perioli L, Ambrogi V, Rubini D, Giovagnoli S, Ricci M, Blasi P, et al. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. JCont Rel. 2004;95: 521– 533
23. Singh S, GovindM,Bothara SB. A Review on in vitro - in vivo Mucoadhesive Strength Assessment.PhTechMed. 2013; 2(1):221-229
24. DiasRJ,SakhareSSh, Mali KK, Design and Development of Mucoadhesive Acyclovir Tablet. IJPR. 2009; 8(4): 231-239.
25. Millsop JW,FazelN.Oral candidiasis. Clinics in Dermatol. 2016; 34: 487–494
26. Moebus K, Seipmann J. AlginatePoloxamerMicroParticles for Controlled drug Delivery to Mucosal Tissue. Eur J Pharm.2009;72(1):42-53.
27. Gajdošová M, Vetch D,DoleželP,GajdziokJ,Muselík J, ZemanJ,et al. Evaluation of mucoadhesive oral films containing nystatin. J applied biomed. 2016;14(4): 247-256
28. Llabot JM, PalmaSD, ManzoRH, Allemandi DA. Design of novel antifungal mucoadhesive films Part II. Formulation and in vitro biopharmaceutical evaluation. IntJ Pharm. 2007; 336: 263–268.
29. AbouSamra MM, Basha M, Awad GEA, Mansy SS. A promising nystatin nanocapsular hydrogel as an antifungal polymeric carrier for the treatment of topical candidiasis.J Drug Del Sci Technol. 2019;49:365-374
30. Mohammadi G,Namadi E,Mikaeili A,Mohammadi P,AdibkiKh. Preparation, physicochemical characterization and anti-fungal evaluation of the Nystatin -loaded Eudragit RS100/PLGA nanoparticles. J Drug Del Sci Technol. 2017;38:90-96
31. Singh SK, Bothara SB, Singh S, Patel R,Dodia R. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Tablet: Influence of Some Hydrophilic Polymers on the Release Rate and In Vitro Evaluation. Int J Pharm Sci Nanotech.2010; 3(3):111-1121

Original Article

Preparation and Characterization of Mucoadhesive Tablets Containing Nystatin for Treatment of Oral Candidiasis

Ahmadi F[1], Alishiri M[2], Sobhani Z[3*]

1. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Faculty of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3. Department of Quality Control, Faculty of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 06 Feb 2020 Accepted: 06 Apr 2020

Abstract

Background & Objective: Nystatin is an antifungal antibiotic commonly used for treatment of candidiasis and widely used against oral mycosis. However, the efficacy of its conventional dosage forms for use in oral cavity is limited by the short residence time and bitter taste of formulation. This research aims to design an optimized formulation of oral mucoadhesive tablets containing nystatin. Therefore, it can be retained in the mouth for long periods and it can cover bitter taste of drug and improve patient's compliance.

Materials & methods: The method of tablet preparation was direct compression. Sodium Carboxy Methyl Cellulose, Hydroxy Propyl Methyl Cellulose, Hydroxy Ethyl Cellulose, and Carbopol were used as mucoadhesive polymers. Different types of tablets were formulated using these polymers alone or in combination. The profile of drug released from each tablet was analyzed. The optimum formulation was selected and pharmaceutical analysis and mucoadhesive test were done on it.

Results: The optimum mucoadhesive tablet formulation containing nystatin is prepared using sodium Carboxy Methyl Cellulose. In this formulation 70% of nystatin was released in the first 30 min. It has an acceptable mucoadhesive property.

Conclusion: Nystatinmucoadhesive tablet containing sodium Carboxy Methyl Cellulose prepared by direct compression method could be used to adhere to the oral mucosa with great appeal and elongation contacting time with localized infection. Therefore, it can lead to the improvemen of the patient's compliance for treatment.

Keywords: Nystatin, Oral Candidiasis, Mucoadhesive tablets, Polymer, Carboxy Methyl Cellulose

***Corresponding Author: Sobhani Zahra,** Department of Quality Control, Faculty of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
Email: sobhani@sums.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-5484-4175

Journal of Fasa University of Medical Sciences 10 (2020): 2328-2337