مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (35) العدد (3) 2013
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (35) No. (3) 2013

دراسة تأثير الكهرباء الساكنة على الجرعة المتحررة من شكل إرذاذي معاير الجرعة

الدكتور معروف حمدان الخير*
علاء فيصل الضابط**

(تاريخ الإيداع 12 / 6 / 2013. قُبِل للنشر في 21 / 7 /2013)

□ ملخّص □

تم إجراء دراسة تأثير الكهرباء الساكنة المتولدة في الحاضنة (actuator) جراء طريقة التجفيف على محتوى الجرعة المتحررة من عبوة شكل إرذاذي في حالتين :

- ✓ غسل الحاضنة وتجفيفها باستخدام قطعة قماش.
- ✓ غسل الحاضنة وتركها تجف في الهواء فقط.

أُجريت الدراسة على شكل إرذاذي معاير الجرعة (metered dose inhaler) لكبريتات السالبوتامول من إنتاج شركة صناعة دوائية محلية.

أظهرت النتائج أهمية طريقة تجفيف الحاضنة على محتوى الجرعة المحررة من المادة الفعالة، حيث إن محتوى الجرعات المحررة من عبوة الشكل الإرذاذي بعد غسل الحاضنة وتجفيفها باستخدام قطعة قماش لا تحقق المتطلبات الدستورية، و تقع خارج المجال المسموح به دستورياً (75-125%)، بينما محتوى الجرعات المتحررة بعد غسل الحاضنة، و تركها تجف وحدها تحقق المتطلبات الدستورية، و تقع ضمن المجال المقبول.

يعزى اختلاف النتائج بين محتوى الجرعات في الحالتين السابقتين إلى الكهرباء الساكنة المتولدة في الحاضنة جراء عملية التجفيف.

الكلمات المفتاحية : سالبوتامول سلفات، شكل اراذاي معاير الجرعة، الحاضنة، الكهرباء الساكنة.

* أستاذ- قسم الكيمياء التحليلية و الغذائية-كلية الصيدلة-جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.
** طالب دراسات عليا(ماجستير)- قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (35) العدد (3) 2013
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (35) No. (3) 2013

Study of the Effect of Electrostatic Charge on the Delivered Dose of Metered Dose Inhaler

Dr. Maarof Hamdan AlKayer*
Alaa Faysal ALdabet**

(Received 12 / 6 / 2013. Accepted 21 / 7 / 2013)

□ ABSTRACT □

A study of the effect of electrostatic charge that is generated in actuator due to drying methods on the delivered dose of metered dose inhaler has been done in tow cases:

- ✓ Washing actuator and drying it by a clothe.
- ✓ Washing actuator and let it dry alone.

A study has been done on metered dose inhaler containing salbutmaol sulfate and manufactured by a local company.

The results show the importance of drying methods on the delivered dose. The delivered doses of metered dose inhaler after washing the actuator and dry it by a clothe hadn't been achieved the USP-34 requirements (out of range 75-125%), while the delivered doses after washing actuator and let it dry alone had been achieved the USP-34 requirements.

The difference in results between the two cases belong to electrostatic charge generated in actuator due to drying methods.

Key words: Salbutamol Sulfate, metered dose inhaler(MDI), actuator, electrostatic charge.

*Professor, Analytical Chemistry and Analytical and Food Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.
**Postgraduate student, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تعرف الكهرباء الساكنة (static electricity) بأنها ظاهرة فيزيائية تتوضع فيها الشحنات الكهربائية بصورة غير متوازنة على سطح المواد العازلة أو المواد الناقلة المعزولة، وهي تتولد نتيجة انتقال الالكترونات من مادة إلى أخرى عن طريق التماس أو الاحتكاك.

تأثير الكهرباء الساكنة على الصعيد الصناعي ظاهرة معروفة، ومن الأمثلة الشهيرة عليها ما يحدث في المعامل نتيجة حركة السيور النقالة(belts) المصنوعة من المطاط حول البكرات.

يظهر دور الكهرباء الساكنة في الصناعة الصيدلانية في مجالات عديدة :

❖ تقنية التلبيس الجاف بالكهرباء الساكنة(electrostatic dry coating)، والتي يتم فيها ارذاذ مزيج من المساحيق و البوليمرات الجافة على سطح الركيزة ليتم تلبيسها دون استخدام أي محل, ثم توضع الركيزة في فرن ليتحول مزيج المساحيق إلى فلم. (Zala.,*et al.,2011*)

❖ تؤثر على ثبات بعض الأشكال الصيدلانية الصلبة الحاوية على مساحيق، حيث تتولد الكهرباء الساكنة أثناء عملية المزج نتيجة الاصطدام الحاصل بين جزيئات المساحيق مع بعضها من جهة, و مع جدران المازج من جهةٍ أخرى مما يسبب انفصال مزيج المساحيق تحت تأثير قوى التنافر .*(2009,.et al*)Deveswaran.,)

❖ تستخدم ظاهرة الكهرباء الساكنة في ربط مجاميع (دواء– حامل) كما في الأشكال الإرذاذية الجافة (dry powder inhaler) للحصول على محتوى متجانس.*(2009,.et al*)Deveswaran.,)

أما في الأشكال الإرذاذية موضوع بحثنا فقد تم الاستفادة من الكهرباء الساكنة في إيصال المواد الدوائية إلى أجزاء معينة من السبيل التنفسي, حيث وُجد أن الجزيئات ذات الشحنة 10 الكترون لكل جزيئة تصل إلى الرئة، بينما الجزيئات المشحونة بـ 300 الكترون تتوضع في السبيل التنفسي العلوي.*(2003,.et al*)Peart.,

تتولد الكهرباء الساكنة في الأشكال الإرذاذية (aerosols) نتيجة الاحتكاك (friction) الحاصل بين جزيئات المواد الدوائية مع بعضها البعض من جهة, ومع جدران الحاضنة (actuator) من جهة أخرى، كما تتولد أيضاً نتيجة الاحتكاك الحاصل أثناء خروج الرذاذ من فوهة الصمام و الحاضنة، مما يؤدي إلى تراكم المواد الدوائية على الفوهة مسبباً انغلاقها بشكل جزئي مما يؤثر على ثبات الجرعة المتحررة.*(2009,.et al*)Kowk,.

توصي FDA مريض الربو بضرورة غسل الحاضنة بين الفترة و الأخرى لإزالة أي أثر للكهرباء الساكنة المتولدة ضمن بلاستيك الحاضنة و للتخلص من التكتلات العالقة على فوهة الحاضنة و أكد ذلك كلٌ من

(Peart.,*et al.,2003*) ، و (Mitchel.,*et al., 2007*)، و (Wildhaber.,*et al., 2001*).

دُرس تأثير الكهرباء الساكنة المتولدة ضمن بلاستيك المباعدة (spacer) على جرعة السالبوتامول سلفات في أعمال عديدة نذكر منها ما قام به (Anhoj.,*et al.,1999*) و (Anouk.,*et al.,2001*).

سنتناول في بحثنا هذا موضوعاً جديداً، و هو دراسة تأثير الكهرباء الساكنة المتولدة ضمن بلاستيك الحاضنة على جرعة السالبوتامول سلفات المتحررة من عبوة شكل إرذاذي معاير الجرعة معتمدين على طريقة الاحتاك في توليد الكهرباء الساكنة ضمن بلاستيك الحاضنة من خلال التجفيف باستخدام قطعة قماش.

سيُدرس تأثير الكهرباء الساكنة على الجرعة المتحررة من خلال إجراء تحديد كمي لمحتوى الجرعات المتحررة بعد غسل الحاضنة, وتجفيفها باستخدام قطعة قماش (وجود شحنات كهربائية ساكنة)، ومقارنتها بمحتوى الجرعات بعد غسل الحاضنة, وتركها تجف تلقائياً(غياب الشحنات الكهربائية الساكنة).

أهمية البحث وأهدافه:

تكمن أهمية البحث في معالجة أحد أخطاء استعمال الأشكال الإرذاذية معايرة الجرعة.

وتتمثل أهداف البحث بما يلي:

إظهار تأثير طريقة تجفيف الحاضنة المتبعة على ثبات محتوى جرعة السالبوتامول سلفات المتحررة من شكل إرذاذي معاير الجرعة.

طرائق البحث و مواده:

المواد المستخدمة :

- تم الحصول على السالبوتامول سلفات العياري من شركة محلية.
- تم الحصول على العينات التجارية المدروسة للشركة المحلية من صيدلية من السوق المحلية.
- ماء مقطر حديثاً.

الأجهزة المستخدمة:

تم في هذه الدراسة استخدام:

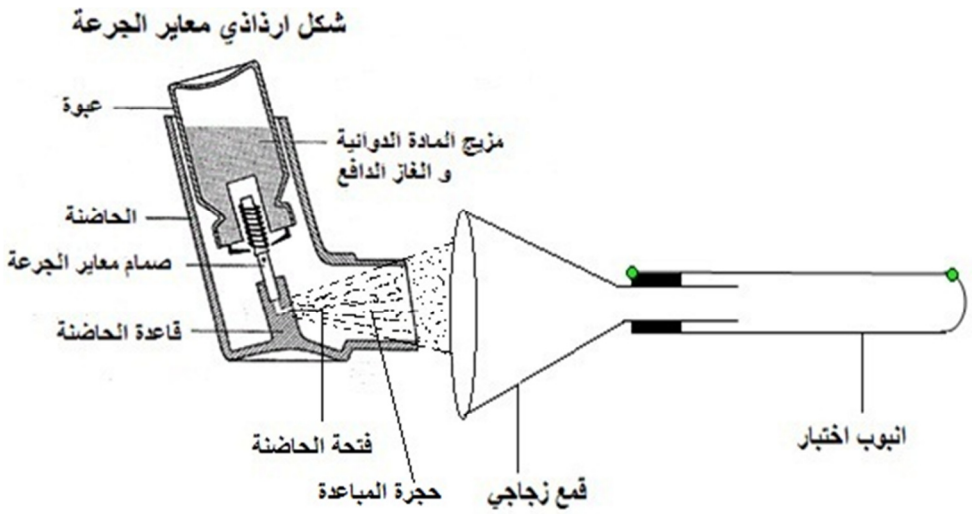
- جهاز Spectrophotometer نوع Jasco model:V-530 UV/Vis.
- ميزان حساس(0.0001غ) نوع Precisa XB220A.
- أدوات زجاجية (أنابيب اختبار- أقماع زجاجية).

الطرائق:

1. اقتطاع العينة

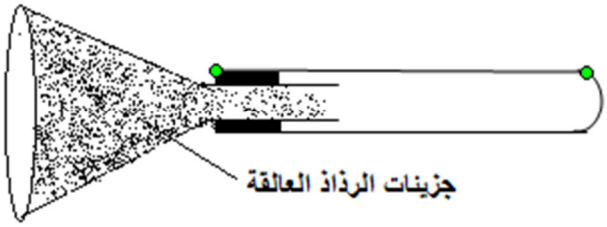
لا يتوفر في السوق المحلية جهاز مخصص لاقتطاع العينة من الأشكال الإرذاذية المعايرة الجرعة، لذلك عمدنا إلى تصميم جهاز محاكٍ للجهاز الوارد في دساتير الأدوية.

يتألف الجهاز من قمع زجاجي موصول بشكل محكم تماماً مع أنبوب اختبار و هو مبين في الشكل(1).



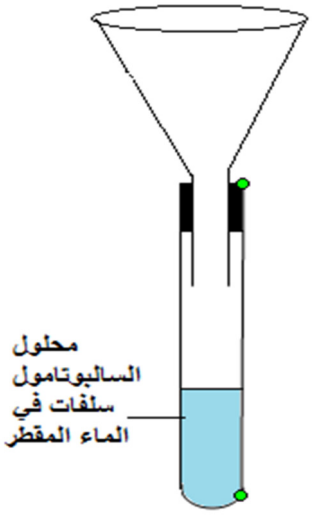
شكل (1): رسم توضيحي لجهاز اقتطاع العينة بتصرف

إن الضغط على الحاضنة يسبب خروج مزيج المادة الدوائية و الغاز الدافع عبر فتحة الحاضنة بشكل زاوية تعرف بزاوية الإرذاذ (spray pattern)، ومن الجدير ذكره أن الغاز الدافع يملك نقطة غليان منخفضة مما يسبب تبخره لحظة خروجه من فوهة الحاضنة ضمن حجرة المباعدة الخاصة بالحاضنة (expansion chamber) ليبقى رذاذ المادة الدوائية الذي يعلق بجدران القمع الزجاجي كما يبين الشكل (2).



شكل(2): تظهر فيه جزيئات السالبوتامول سلفات عالقة على جدران القمع.

تشير دساتير الأدوية إلى أن السالبوتامول سلفات شديد الانحلال بالماء المقطر، لذلك تمت إضافة 5ml من الماء المقطر على حواف القمع لضمان أن كامل المادة الدوائية العالقة على الجدران انحلت و أصبحت في قعر الأنبوب الزجاجي كما يبين الشكل (3).



شكل(3): يوضح انحلال جزيئات السالبوتامول سلفات العالقة على جدران القمع و تجمعها أسفل الأنبوب.

أصبحت العينة جاهزة لأي عمل تحليلي لاحق.

2. طريقة العمل

تم تحديد محتوى الجرعات المتحررة في الحالتين اعتماداً على طريقة تحليل بسيطة مبدأها قياس الامتصاص الطيفي للعينة المقتطعة باستخدام مطياف الأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 278 نانومتر، وحساب التراكيز اعتماداً على معادلة السلسلة العيارية.

عدد العبوات موضوع الدراسة هو عبوتان عائدتان لنفس الشركة الدوائية المصنعة، و تحوي كل عبوة 100 مكغ من السالبوتامول سلفات في كل بخة.

قُسم العمل إلى قسمين:

❖ **ؤ**

تم اتباع الخطوات التالية لتحديد محتوى الجرعات :

✓ غسل الحاضنة جيداً بماء الصنبور.

✓ تجفيف الحاضنة جيداً باتخدام قطعة قماش تستخدم في تجفيف الأدوات المنزلية.

✓ تأكدنا من أن بلاستيك الحاضنة أصبح مشحوناً من خلال قدرة بلاستيك الحاضنة على رفع قصاصات الورق الناعمة.

✓ قمنا باقتطاع العينة باستخدام جهاز اقتطاع العينة سابق الذكر.

✓ قمنا بإضافة 5 ml من الماء المقطر على حواف القمع الزجاجي.

✓ قمنا بقياس امتصاصية المحلول الناتج باستخدام جهاز spectrophotometer عند طول موجة 278 نانومتر

✓ تم تكرار التجربة على تسع جرعات متتالية في كلا الحالتين التزاماً بمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP34 من حيث عدد الجرعات موضوع الدراسة.

❖ **بعد غسل الحاضنة وتركها لتجف تلقائياً**

تم اتباع الخطوات التالية لتحديد محتوى الجرعات:

✓ غسل الحاضنة جيداً بماء الصنبور.

✓ ترك الحاضنة تجف تلقائياً في الهواء.

✓ قمنا باقتطاع العينة باستخدام جهاز اقتطاع العينة سابق الذكر.

✓ إضافة 5 ml من الماء المقطر على حواف القمع.

قمنا بقياس امتصاصية المحلول الناتج باستخدام جهاز spectrophotometer عند طول موجة 278 نانومتر

✓ تم تكرار التجربة على تسع جرعات متتالية في كلا الحالتين التزاماً بمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP34 من حيث عدد الجرعات موضوع الدراسة.

النتائج و المناقشة:

1. السلسلة العيارية:

حُضرت السلسة العيارية اعتباراً من محلول أم بتركيز 250µg/ml، وقُيست الامتصاصية لمحاليلها ذات التراكيز المتدرجة (25، و 50، و 100، و 125) مكغ /مل، وذلك باستخدام جهاز spectrophotometer عند طول موجة 278 نانومتر، وكُررت العملية ثلاث مرات، و أُخذ المتوسط الحسابي، و رُسم الخط البياني للتراكيز بدلالة الامتصاصية، فتم الحصول على خط مستقيم معادلته: (y=0.002X+0.082) ، و وُجد أن معامل التحديد $R^2 = 0.998$

2. اختبار دقة أداة اقتطاع العينة

تم اختبار دقة عمل الجهاز السابق من خلال تحديد محتوى الجرعات المتحررة من شكل إرذاذي معاير الجرعة حاوي على سالبوتامول سلفات عائد للشركة الأم.

تم تكرار التجربة 10 مرات و النتائج التي حصلنا عليها مبينة في الجدول(1):

جدول (2): يبين محتوى الجرعات للشكل الارذاذي المعاير الجرعة العائد للشركة الأم.

رقم الجرعة	Cµg
1	91
2	85
3	102
4	92
5	95
6	89
7	83
8	97
9	84
10	94

تم حساب المتوسط الحسابي لمحتوى الجرعات= 89.4 مكغ والانحراف المعياري= 3.71 ومعامل الاختلاف=4.1 %

يتضح من قيمة الانحراف المعياري دقة الآداة المصممة كوسيلة لاقتطاع العينة من الشكل الإرذاذي أنها أداة مقبولة يمكن الاعتماد عليها في هذا المجال إذ تبين وجود تكرارية في قيم العينات المقتطعة حيث لم يتجاوز محتوى أي من العينات ± 25 % من القيم المصرح عنها وفق قواعد دستور الأدوية الأميركي USP34.

3. تحديد محتوى الجرعات المتحررة من عبوة شكل إرذاذي معاير الجرعة

❖ **بعد غسل الحاضنة وتجفيفها باستخدام قطعة قماش**

تم غسل الحاضنة بماء الصنبور وتجفيفها جيداً بواسطة قطعة قماش ثم تم اقتطاع الجرعة بواسطة الآداة سابقة الذكر, وتحديد محتوى الجرعة المتحررة اعتماداً على معادلة السلسلة العيارية، والجدول(2) يبين النتائج التي حصلنا عليها.

الجدول(2):يبين محتوى الجرعات المتحررة بعد غسل الحاضنة واستخدام قطعة قماش في تجفيفها.

رقم الجرعة	A1	C1 µg
1	0.156	37
2	0.186	52
3	0.16	39
4	0.202	60

46.5	0.175	5
57.5	0.197	6
55	0.192	7
34	0.15	8
40.5	0.163	9

تم حساب المتوسط الحسابي لمحتوى الجرعات = 46.83 مكغ والانحراف المعياري= 9.64

الانحراف المعياري النسبي = 20.5 %

من الجدول السابق نجد أن أعلى قيمة حصلنا عليها لمحتوى الجرعات السابقة هي 60 مكغ و إن أدنى قيمة حصلنا عليها هي 34 مكغ و هي تقع خارج المجال(125% – 75) أي أنها لا تحقق متطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP34–NF29.

❖ **بعد غسل الحاضنة وتركها لتجف تلقائياً**

تم غسل الحاضنة العائدة للعبوة الثانية بماء الصنبور, و تم تركها لتجف وحدها في الهواء, ثم تم اقتطاع الجرعة باستخدام الآداة السابقة الذكر, و تم حساب محتوى الجرعة المتحررة اعتماداً على معادلة السلسة العيارية و الجدول(3) يبين النتائج التي حصلنا عليها.

الجدول(3):يبين محتوى الجرعات المتحررة بعد غسل الحاضنة و تركها تجف لوحدها.

C1 µg	A1	رقم الجرعة
87	0.256	1
80.3	0.242	2
77	0.236	3
84	0.25	4
78	0.238	5
90	0.262	6
87.5	0.257	7
83	0.248	8
79.5	0.241	9

تم حساب المتوسط الحسابي لمحتوى الجرعات = 82.92 مكغ و الانحراف المعياري = 4.56

الانحراف المعياري النسبي = 5.4 %

من الجدول السابق نجد أن أعلى قيمة حصلنا عليها لمحتوى الجرعات هي 90 مكغ و إن أدنى قيمة حصلنا عليها هي 77 مكغ و هي تقع ضمن المجال (125% – 75) أي أنها تحقق متطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP34–NF29.

يعزى الاختلاف بين محتوى الجرعات في كلا الحالتين السابقتين إلى الكهرباء الساكنة المتولدة داخل الحاضنة جراء استخدام قطعة قماش في تجفيف المادة البلاستيكية المكونة للحاضنة بعد غسلها، وهذا يتوافق مع ما توصل إليه

كلاً من العالمين (Anhoj.,*et al.,1999*) و (Anouk.,*et al.,2001*) أن الكهرباء الساكنة تنقص جرعة السالبوتامول سلفات المتحررة من المباعدة .

الاستنتاجات و التوصيات:

أظهرت النتائج أن محتوى الجرعات المتحررة من عبوة شكل إرذاي معاير الجرعة بعد غسل الحاضنة، و تركها تجف لوحدها قد حققت المتطلبات الدستورية حيث إنها تقع ضمن المجال من 75−125% ، بينما لاحظنا نقص في محتوى الجرعات المتحررة بعد غسل الحاضنة، و تجفيفها باستخدام قطعة قماش.

والسبب في ذلك هو الكهرباء الساكنة المتولدة نتيجة عملية التجفيف والتي تؤثر بشكل كبير على جرعة السالبوتامول سلفات الواصلة للمريض.

اعتماداً على ما سبق نوصي بمايلي:

1. على المريض ترك العبوة تجف وحدها للحصول على جرعات ثابتة.
2. يفضل أن تتبع هذه الدراسة بدراسة التكافؤ الحيوي داخل جسم الإنسان *in vivo* bioavailability.

المراجع:

1. Anhoj, J.;Bisgaard, H.;Lipworth.B.J. *Effect of Electrostatic Charge in Plastic Spacers on the Lung Delivery of HFA-Salbutamol in Children.* Br J Pharmacol.47(3),1999,333-336.
2. Anouk, C.A.; Sennbauser, F.H.; Wildhaber, J.H. *Factor Affecting the Efficiency of Aerosol Therapy with Pressurized Metered D*ose *Inhalers through Plastic Spacers.* SwissMed Wlky,2001,14-18.
3. Deveswaran, R.; Bharath, S.; Basavaraj, BV.; Abraham, S.; Furtado, SH.; Madhavan, V. *Concept and Techniques of Pharmaceutical Powder Mixing Process: A Current Update.* Research J.Pharm and Tech.2(2).April,2009,245-249.
4. Kwok, P.C.; Chan, H.H. *Electrostatic of Pharmaceutical Aerosols.* J Pharma Pharmacol.Dec;61(12),2009,1587-99.Doi:10.1211/jpp/61.12.0002.
5. Mitchell, J.P.; Coppolo, D.P.; Nagel, M.W. *Electrostatics and Inhaled Medications: Influence on Delivery via Pressurized Metered Dose Inhalers and Add on Devices.* Respir Care,2007,Mar;52(3),283-300.
6. Peart, J.; Kulphaisal, P.; Corban, J. *Relevance of Electrostatics in Respiratory Drug Delivery.* Pharmagenerics,2003,84-87.
7. United States Pharmacoopoeia34-NF29.
8. Wildhaber, J.H.; Waterer, G.W.; Hall, G.L.; Summers, Q.A. *Reducing Electrostatic Charge on Spacer Devices and Bronchodilator Response.* Br J Pharmacol,2001,50(3),277-280.
9. Zala, M.M.; Patel, M.R.; Patel, K.R.; Patel, N.M. *Powder Particle coating: A Review.* IJPWR. Vol.2. Isuue.1.Mar,2011.