دراسات صيدلية على أنظمة توصيل دوائية متحوصلة

رسالة مقدمة من

دعاء أحمد سعيد محمد هلال

ماجستير العلوم الصيدلية (2012)

لدرجة دكتور الفلسفة فى العلوم الصيدلية (صيدلانيات)

تحت إشراف

أ.د. / محمد أحمد النبراوي

استاذ الصيدلانيات و الصيدلة الصناعية.

و وكيل الكلية لشئون خدمة المجتمع و تنمية البيئة.

كلية الصيدلة – جامعة القاهرة

أ.د. /داليا عبد الرحمن عطيه

استاذ الصيدلانيات و الصيدلة الصناعية

كلية الصيدلة– جامعة الأزهر.

أ.م.د. /سالي عادل عبد الحليم

استاذ المساعد بقسم الصيدلانيات و الصيدلة الصناعية

كلية الصيدلة – جامعة القاهرة.

د. / محمود حسن طعيمه

المدرس بقسم الصيدلانيات و الصيدلة الصناعية

كلية الصيدلة – جامعة القاهرة.

قسم الصيدلانيات و الصيدلة الصناعية
كلية الصيدلة - جامعة القاهرة

(2015)

دراسات صيدلية على أنظمة توصيل دوائية متحوصلة

إن توجيه الدواء إلى العضو المستهدف علاجه يعتبر ذات أهمية عظمي لأنه يسهم في تجنب الآثار الجانبية للدواء. كما يحتل الاستعمال الموضحي مساحة واسعة من مجال الممارسة الصيدلية.

وتتكون النيوزومات من طبقة أو أكثر تحيط بالوسط المائي، ويدخل في تركيبها المنشط السطحي الغير متأين والكوليستيرول الذي يعمل علي الإقلال من تسرب المادة الدوائية المتحوصلة داخل النيوزومات، بالإضافة إلى مواد تضفي الشحنة السطحية السالبة والموجبة حيث يستخدم ثنائي سيتيل الفوسفات والستياريل أمين لإضفاء الشحنة السالبة أو الموجبة علي التوالي. وتتميز النيوزومات بقدرتها على احتواء كل من الأدوية المحبة للماء أو المحبة للدهون، كما أنها غير سامة ومتوافقة ومتحللة حيوياً، بالإضافة إلي ذلك فإن النيوزومات تعمل على تحسين الأداء العلاجي للدواء حيث تؤجل خروج الدواء من الدورة الدموية وتعمل على حماية الدواء من الوسط البيولوجي المحيط مع العمل علي توجيه الدواء مباشرة للخلية، لذلك تعتبر النيوزومات الوسيط الواعد في حمل الدواء وتوجيهه لعلاج الخلايا المصابة وقد تم تصميم العديد من هذه الصياغات للاستخدام الموضعي.ولذلك كان الهدف من هذا العمل هو استخدام مستحضرات النيوزومات كحاملات لعقار الكافيين بهدف علاج السيلوليت.

وتستخدم النيوزومات الآن كبديل الليبوزومات لأنها تتميز بالتكلفة القليلة والثبات الكيميائي وسهولة التخزين.

يعتبر السيلوليت احدى الأمراض الجلدية و الذى يكون علي شكل ندب فى الجلد غائرة ,و في العادة تحدث هذه الندب نتيجة فتق و تفتت كتل دهنية تحت الجلد, و بالتالى يتحول الى شكل كتل ووحدات دهنية معقدة التركيب , هذه الكتل الدهنية تقوم لاحقا بالضغط علي الجلد , فتظهر النتوئات الغائرة و اقرب وصف لشكل الجلد بعد اصابته بهذا المرض ان ملمسه يصبح كقشرة البرتقال , متجعد.

في ضوء ما سبق، يمكن تحديد أهداف الرسالة في حوصلة الكافيين داخل نيوزومات و صياغته في شكل صيدلي سطحي (الهلاميات). ثم دراسة خواص كل منها بهدف تقييم الفاعلية ومعرفة الثبات والملاءمة للاستعمال وغير ذلك من المعايير المتعارف عليها.

الفصل الأول : صياغة وتقييم النيوزومات المحملة بعقار الكافيين

1- تم تحديد الطول الموجي لمحلول الكافيين وقد وجد أنه 270-273 نانوميتر، وذلك بعمل مجال ضوئي له (في وجود محلول منظم فوسفاتي درجة تأينه 5.5 و في الماء منزوع الأيونات) باستخدام القياس الطيفي في النطاق فوق البنفسجي.

2- تم تحضير نيوزومات الكافيين بطريقة المبخر الدوار مع استخدام الكلوروفورم كمذيب عضوي وقد تم استخدام انواع من المنشط السطحي سوربيتان أحادي الإستر (سبان 20-40-60-80) والسوربيتان ثلاثي الأوليت سبان(85) أو استر الحامض الدهني بولي أوكسي ايثيلين مثل (توين 20-40-60-80-85) ، لتحضير النيوزومات متعادلة الشحنة وقد تم إضافة ثنائي سيتيل الفوسفات لتحضير النيوزومات سالبة الشحنة والسيتاريل أمين لتحضير النيوزومات موجبة الشحنة، وقد تم التحضير باستعمال نسب جزيئيتين مختلفة بين المنشط السطحي، سواء السبان أو التويين ، والكوليستيرول وهم

(0:10) و (1:9) و(2:8) و(3:7) و (4:6) و(5:5). وفي حالة إضافة ثنائي سيتيل الفوسفات أو الستياريل أمين فإن النسبتين الجزيئيتين تصبح: (4.75:4.75:0.5).

3- تم توصيف النيوزومات باستخدام الطرق الآتية :

أ-تحديد الشكل الظاهري بواسطة الميكروسكوب الالكتروني لصيغ النيوزومات المختلفة والتى تم تحضيرها من مواد المنشط السطحي الغير متأين ونسب جزيئية وشحنات سطحية مختلفة. أوضحت النتائج الشكل الكروي والتركيب ثنائي الطبقات للنيوزومات.

ب-قياس الجهد الكهربائي للشحنات السطحية (جهد الزيتا) للنيوزومات المتعادلة والسالبة الشحنة، والتى تم تحضيرها باستخدام السبان أو التوين.

ج-توصيف الحويصلات النيوزومية باستخدام جهاز توزيع حجم الجسيمات، حيث أوضحت النتائج أن حجم الجزيئات في جميع الصياغات النيوزومية المختبرة كانت في نطاق النانو.

4- تم فصل المادة الدوائية الحرة عن النيوزومات المحضرة عن طريق الطرد المركزي بالتبريد واستخدام قوة طرد مركزي تكافئ 15000 وعند درجة حرارة – 4 درجة مئوية.

5- وقد تم تقييم النيوزومات المحضرة عن طريق دراسة تأثير بعض المتغيرات مثل التركيب الدهني للحويصلات (نوع منشطات السطح ووجود الكوليستيرول ومكسبات الشحنات الكهربائية) وتركيز المادة الدهنية وتركيز الدواء ووجود منشطات السطح المشاركة على الاحتواء الدوائي ومعدل الانطلاق لعقار التينوكسيكام من النيوزومات.

6- تم دراسة تأثير نوع منشطات السطح الغير متأينة على معدل احتواء الدواء ووجد أن النيوزومات المحضرة من سبان 60 و توين 60 تعطى أعلى احتواء دوائي.

7- تم دراسة تأثير إدخال الكوليستيرول على النيوزومات على معدل احتواء العقار. لوحظ أن زيادة تركيز الكوليستيرول من 0% إلي 30% قد أدى إلى زيادة ملحوظة في معدل الاحتواء للعقار في حالة سبان 60 و لكن في حالة التوين افضل تركيز للكوليسيرول هو 20%.

8- عند زيادة التركيز الكلي للمادة الدهنية من 100 إلى 300 ميكروجزئ أدى ذلك إلى زيادة نسبة الاحتواء الدوائي بينما كمية الدواء المحتوية داخل النيوزومات (مجم) لكل مللي جزئ دهن تقل بزيادة التركيز الكلي للمادة الدهنية.

9- وجد أن زيادة تركيز الكافيين من 0.2% إلي% 2 يصحبها زيادة في نسبة الاحتواء الدوائي وكمية الاحتواء الدوائي (مجم) لكل مللي جزئ من المادة الدهنية.

10- تم دراسة تأثير مكسبات الشحنات الكهربائية على معدل احتواء العقار وقد لوحظ أن النيوزومات ذات الشحنات السالبة تعطى أعلى فاعلية للاحتواء الدوائي من النيوزومات المتعادلة باستخدام كلا من سبان 60 أو توين60 إلي الكوليستيرول (سبان أو توين 60/كوليتيرول/ شحنة كهربائية (4.75:4.75:0.5).

11-ولقد تبين أن استخدام منشطات السطح المشاركة المكونة من الأنواع المختلفة من التوين أو السبان (حسب نوع المنشط السطحى) مع الكوليستيرول بنسب جزئية (25:25:50) يؤدى إلى زيادة الاحتواء الدوائي عما هو كائن مع استخدام سبان أو توين 60 والكوليستيرول بنسبة (50:50).

12-تم دراسة تأثير نوع منشطات السطح الغير متأينة على معدل نفاذية الدواء من النيوزومات عند أزمنة مختلفة (0.5-1-2-4-6-8-12 ساعة) ووجد أن تحضير النيوزومات من سبان 80 وسبان 60 يؤدى إلى نفاذ العقار بدرجة أكثر من تلك المحضرة من باقي المنشطات.

الفصل الثاني : تحضير وتقييم معملي للهلاميات المحتوية على النيوزومات المحملة بعقار الكافيين.

يهدف هذا الفصل الى اختبار امكانية تحسين نفاذية عقار الكافيين عبر الجلد معمليا باستخدام مسرعات النفاذية الكيميائية بمفردها او باستخدامها مع الارحال الأيوني.

الارحال الايوني هو عملية تهدف الي زيادة انتقال الأيونات او الجزيئات غير المشحونة خلال الجلد عن طريق استخدام مجال كهربائي خارجى عبر الجلد.

1- تم اختيار النيوزومات المحضرة المكونة من سبان 80/ كوليستيرول 70: 30 وتوين 60/ كوليستيرول بنسبة 20:80 واللذان أعطيا أعلى معدل نفاذ للعقار.

2- تم استخدام نوع من القواعد الهلامية المحبة للماء هو كاربوبول 940 بتركيز 1 % مع اضافة بعض مسرعات النفاذية الكيميائية مثل اليوريا و البروبيلين جليكول و ثنائي ميثيل فورماميد بتركيزات مختلفة (5% و 10%) مع استخدام الارحال الأيوني او بدون استخدامه

وتم تقييم صيغ الهلام المحضرة من حيث المظهر الفيزيائي و الرقم الهيدروجيني كما تمت دراسة الخواص الفيضية و تحديد لزوجة صيغ الهلام المختلفة عند مستويات متغيرة من سرعة دوران المخروط و تم اجراء تجارب النفاذية سواء باستخدام الارحال الايوني مع مسرعات النفاذية او بدونه.

مواصفات الأرحال الأيوني:

سالب القطب و تيار كهربى متصل بكثافة 0.2 مللى امبير/سم2 لمدة 12 ساعة. استخدمت خلية ذات انبوب زجاجي مفتوح من الطرفين لاجراء تجارب النفاذية.

ثم تعيين كل من :كمية العقار المتراكم خلال 12 ساعة من كل سم2 و معدل التدفق و درجة تحفيز عبور العقار عبر الجلد و معامل نفاذية الجلد للعقار.

و أظهرت النتائج الأتي:

1. -الفحص الظاهرى : القواعد الهلامية المحضرة من سبان 80 لونها ابيض.

2. الايد الايدروجيني الخاص لكل القواعد: في النطاق الفسيولوجي.
3. أظهرت جميع القواعد الهلامية طبيعة تسيل القوام بالرج (Shear thinning).
4. الصيغة رقم FS6 IONTO (التي تحتوي علي 1%كربابول 940 و 10% ثنائى ميثيل الفورماميد) + استخدام الارحال الأيوني له أعلي نفاذية لعقار الكافيين ياليه FS6 ياليه FS1.

الفصل الثالث :التأثير العلاجي للنيوزومات الهلامية المحملة بعقار الكافين:

وفي هذا الفصل تم دراسة التأثير العلاجي للنيوزومات الهلامية المحتوية علي عقار الكافيين **الطريقة الاولى** :باستخدام الدراسة النسيجية على خمس مجموعات من الجرذان البيضاء.كل مجموعة تتكون من ستة جرزان. .تضاف الصيغة الصيدلية مرتين يوميا لمدة واحد وعشرون يوما سواء باستخدام الارحال الأيوني او بدون

المجموعة الاولى: كنترول

المجموعة الثانية: استخدام المنتج التجارى ®CELLU DESTOK.

المجموعة الثالثة: استخدام صيغة النيوزومات الهلامية التي تحتوى علي (1% كربوبول + F3T60)

المجموعة الرابعة: استخدام صيغة النيوزومات الهلامية التي تحتوى علي (1% كربوبول + F4S80)

المجموعة الخامسة: استخدام النيوزومات الهلامية التي تحتوي على (1% كربوبول + DMF%10+F4S80)

المجموعة السادسة: استخدام النيوزومات الهلامية التي تحتوي على (1% كربوبول + DMF%10+F4S80 + iontophoresis)

وقد أظهرت النتائج ما يلي :

1-جميع صيغ عقار الكافيين المعطاة للجرزان المعملية قد أعطت انخفاض في عدد و قطر الخلايا الدهنية. وذلك مقارنة بمجموعة الجرزان التى لم تتناول هذه الصيغ (كنترول).

2-لوحظ من هذه الدراسة أن النيوزومات الهلامية : المحتوية على (1% كربوبول + FS80)

سجلت أعلى نسبة مئوية لانخفاض عدد و قطر الخلايا الدهنية ياليها النيوزومات الهلامية المحتوية علي 10% DMF ياليها النيوزومات الهلامية المحتوية علي 10% DMF الى جانب الارحال الأيوني ثم المنتج التجارى ®CELLU DESTOK.

الطريقة الثانية:

يهدف هذا الجزء إلى التقييم الحيوى للنيوزومات الهلامية المحتوية علي كافيين المختارة من الفصل الثاني باستخدام هلام السيلوديستوك كصيغة قياسية .

وقد تم اجراء هذه الدراسة على ستة جرذان بيضاء و سحب عينات دم علي مدار 12 ساعة بفترات زمنية مختلفة. وقد تم القياس بطريقة ال LC Mass Spectrum :

وقد تم استنتاج معاملات حركية الدواء (pharmacokinetics parameter) التالية لكل من الصيغتين المختارتين و كذلك السيلوديستوك كمادة قياسية :

1- اعلى تركيز للعقار فى الدم Cp max

2- الوقت اللازم للوصول لاعلى تركيز T max

3- المساحة تحت المنحنى من زمن صفر حتى 12ساعة(12-0) AUC

وقد اوضحت النتائج ما يلى:

بالنسبة لمتوسط اعلى تركيز للعقار فى الدم Cp max فقد كان الترتيب كالاتى :

صيغة توين 60 > صيغةسبان 80> السيلوديستوك

اما بالنسبة لمتوسط المساحة تحت المنحنى من زمن صفر حتى 12ساعة (12-0) AUC فقد كان الترتيب كالتالى : صيغة توين 60 > صيغة سبان و السيلوديستوك

و اما بالنسبة للوقت اللازم للوصول لاعلى تركيز T max فقد كانت كل من صيغة التوين 60 و السبان 80 متساوية عند زمن أربع ساعات اما بالنسبة للسيلوديستوك عند زمن ساعة.