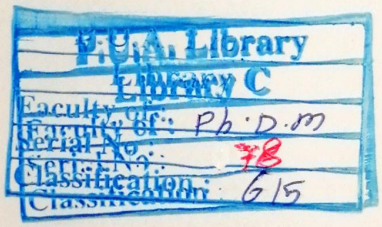
Development and Evaluation of Some Oral Controlled Drug Delivery Systems via Manipulating Formulation Characteristics

A Thesis Presented To The Graduate School
Faculty Of Pharmacy, Alexandria University
In Partial Fulfillment Of The Requirements For The Degree Of

Doctor Of Philosophy

In Pharmaceutical Sciences

(Pharmaceutics)



By

Mai Mahmoud Ali Ahmed

Assistant Lecturer, Faculty Of Pharmacy And Drug Manufacturing, Pharos University

2014

الملخص العربي

تعتبر نظم توصيل الدواء عن طريق الفم هي من انسب طرق تناول الدواء لما تتمتع به من مزايا عديدة عن باقي طرق التناول و لهذا يلزم بذل المزيد من الجهود لتحسين هذا الطريق لتعظيم فوائده. و انصب اهتمام العلماء في الفترات السابقة علي دراسة دور كل من الصياغة و خصائص المادة الفعالة في امتصاص الدواء و فعاليته الا ان العوامل البيولوجية التي يتعرض لها الدواء في الجهاز الهضمي و التي قد يكون لها التاثير الغالب علي امتصاصه لم تحظ بالاهتمام الكافي. و تتلخص العوامل البيولوجية التي تؤثر علي امتصاص الدواء في الجهاز الهضمي في عاملين رئيسيين هما التمثيل الغذائي و وجود بروتينات نقل مختلفة بتوزيع غير متساوي علي طول الجهاز الهضمي، بعض هذه البروتينات تساعد علي امتصاص الادوية الركيزة و الاخري تطردها. و بالتالي عند تصميم اي انظمة دواء فموية يجب معالجة هذه العوامل للوصول لافضل نتائج.

كان الهدف من هذا العمل تقييم تأثير تصاميم الصياغات والسواغات المختلفة على أداء بعض الادوية المعروفة كركائز لبروتينات ناقلة مختلفة في الجهاز الهضمي وهي فالأسيكلوفير (ركيزة لبروتينات تدفق influx oligopeptide transporters) والأسيكلوفير (ركيزة لبروتينات طاردة، efflux transporter P-gp).

و ينقسم هذا العمل الي جزئين

الجزء الاول: صياغة و تقييم انظمة فالأسيكلوفير منضبطة الانطلاق متعددة الجسيمات ذات التصاق حيوى

تم تحضير العديد من صواغات الفالأسيكلوفير عن طريق أقراص و حبيبات دقيقة منضبطة الانطلاق ذات التصاق حيوي. تم تحضير الصياغات المختلفة باستخدام بلمرات هيدروكسي بروبايل ميثايل سليولوز، الجنات الصوديوم، كاربوبول و بوليكاربوفيل بتركيزات مختلفة. وتم ايضا دراسة خصائص الاقراص و الحبيبات الدقيقة المحضرة من حيث تقييم خصائصها الفيزيائية بالضافة الي دراسة تضخم الاقراص، وخصائص الالتصاق الحيوي و ومحتوى الدواء و معدل انطلاقه. وقد اختيرت الصواغة (T5) لاجراء دراسة أولية للتوافر الحيوي في الانسان.

و قد اسفرت نتائج دراسة هذا الجزء علي ما يلي:

1. ان امتصاص الفالأسيكلوفير (كدواء مساعد) لم يكن مثاليا (54٪). وهذا التوافر البيولوجي الأقل مما كان متوقعا قد يكون نتيجة لتشبع بروتينات التدفق و التمثيل الغذائي ما قبل الامتصاص ليعطي الدواء الفعال، الأسيكلوفير، القليل الامتصاص.

2. باستخدام بلمرHPMC في غياب أو وجود كاربوبول أو بولي كربوفيل، أظهرت الأقراص الدقيقة خصائص الفيزيائية ، ومحتوى دواء مقبول. كما اظهرت نتائج دراسة تضخم الاقراص الدقيقة اعتمادا علي نوع و تركيز البلمرات المستخدمة.

3. أظهرت أقراص الفالأسيكلوفير الدقيقة نتائج مقبولة للالتصاق الحيوي (قوة الالتصاق و زمن الالتصاق) بالغشاء المبطن لمعدة الخروف .

4. نجحت أقراص الفالأسيكلوفير الدقيقة في التحدي الخاص بضبط انطلاق الدواء ذو الجرعة الكبيرة و القابل للذوبان في الماء.

5. كانت الالية المبدئية لانطلاق الدواء من الاقراص الدقيقة هي Non-fickian diffusion.

6. اظهرت أقراص الفالأسيكلوفير الدقيقة ذات الالتصاق الحيوي منضبطة الانطلاق المختارة زيادة ملحوظة في التوافر البيولوجي نسبة الي اقراص دقيقة قياسية سريعة الانطلاق.

7. بالرغم من نجاح تحضير حبيبات الفالأسيكلوفير الدقيقة في تاخير انطلاق الدواء من الصياغات عن طريق التفاعل الايوني الا ان معدلات الانطلاق كانت غير مقبولة.

8. البوليمرات الانيونية مثل كاربوبول أو بولي كربوفيل يمكن ان تأثر علي معدل انطلاق الدواء من حبيبات الفالأسيكلوفير الدقيقة عن طريق التأثير في حجم التفاعل بين الفالأسيكلوفير و بلمر الجينات الصوديوم.

الجزء الثاني: صياغة و تقييم اقراص دقيقة من الأسيكلوفير منضبطة الانطلاق باستخدام مثبطات P-gp.

تم تحضير أقراص أسيكلوفير دقيقة منضبطة الانطلاق باستخدام مثبطات مختلفة لP-gp، بوليسوربيت 80 و بلورونيك P85 بواسطة تقنية التحبيب الرطب. و كذلك، تم تحضير أقراص أسيكلوفير دقيقة منضبطة الانطلاق ذات التصاق حيوي باستخدام مثبط ال P-gp، بلورونيك P85، بواسطة طريقة الضغط المباشر. جرى تقييمالاقراص الدقيقة المحضرة من حيث خصائصها الفيزيائية، ومحتوى الدواء، و دراسة تضخم الاقراص، وخصائص الالتصاق الحيوي، ومحتوى الدواء و معدل انطلاقه. وقد أجريت دراسة أولية للتوافر الحيوي في الانسان لتحديد تأثير تصميم الصياغة، استخدام بلورونيك P85 ومعدل انطلاق الدواء على التوافر البيولوجي للمستحضر.

و قد اسفرت نتائج دراسة هذا الجزء علي ما يلي:

1. امتصاص الأسيكلوفير عن طريق الفم محدود (10 - 20 %) بسبب الانتشار السلبي المنخفض والطرد عن طريق P-gp، ولهذا ينبغي أن تركز تركيبات الفم علي امتصاص الدواء في الجزء العلوي من الجهاز الهضمي حيث يكون P-gp أقل بروزا واستخدام مثبطات P-gp لتقليل الأثر السلبي لطرد الدواء على توافره البيولوجي.

2. يمكن استخدام الأسيكلوفير باعتباره ركيزة نموذجية لدراسة تأثير تصميم الصياغة والاضافات علي طرد الدواء عن طريق P-gp. فالنتائج من دراسة الأسيكلوفير يمكن تمديدها إلى الأدوية الأخرى التي هي ركائز P-gp ولكن لا يمكن دراستها بسهولة مثل الأدوية السامة للخلايا او ركائز لبروتين التمثيل الغذائي السيتوكروم P450.

3. يمكن صياغة أقراص أسيكلوفيردقيقة تقليدية منضبطة الانطلاق باستخدام بلمر Eudragit L100 و ، بوليسوربيت 80 و بلورونيك P85 للحصول علي قوالب غير قابلة للذوبان لها خصائص فيزيائية و محتوي دوائي مقبول و ضبط انطلاق للدواء جدير بالاعتبار.

4. يمكن صياغة أقراص أسيكلوفير دقيقة ذات التصاق حيوي منضبطة الانطلاق باستخدام HPMC ، بلورونيك P85، كاربوبول أو بولي كربوفيل للحصول علي قوالب متضخمة محبة للماء ذات خصائص فيزيائية ومحتوى دوائي مقبول. و يعتمد تضخم الاقراص الدقيقة على نوع وتركيز البوليمرات المستخدمة. كما أظهرت نتائج مقبولة للالتصاق الحيوي (قوة الالتصاق و زمن الالتصاق) بالغشاء المبطن لمعدة الخروف .

5. أظهرت أقراص الأسيكلوفير الدقيقة ذات الالتصاق الحيوي منضبطة الانطلاق نجاحا في السيطرة على معدل الإفراج الأسيكلوفير من القوالب المتضخمة.

6. استطاعت الاقراص الدقيقة التقليدية و ذات الالتصاق الحيوي المنضبطة الانطلاق في ضبط معدل انطلاق بلورونيك P85 و الذي تاثر بنوع القالب الذي يخرج منه.

7. كانت الالية المبدئية لانطلاق الدواء من الاقراص الدقيقة التقليدية و ذات الالتصاق الحيوي المنضبطة الانطلاق هي Non-fickian diffusion.

8. اظهرت دراسة التوافر الحيوي الاولية في الانسان التأثير الإيجابي الواضح لاستخدام مثبطات الP-gp، بلورونيكP85 علي التوافر الحيوي للالأسيكلوفير من الصياغات المختارة كما اوضحت اهمية تزامن انطلاق الدواء و مثبطات الP-gp.

و مما سبق من نتائج، يمكن أن نستخلص أن الطبيعة البيولوجية للجهاز الهضمي تجعله ذو تاثير فعال كحاجز لامتصاص الدواء و بالاخص الادوية التي تتعرض للتمثيل الغذائي او ركائز لبروتينات النقل التي تساعد علي امتصاص الدواء أو لبروتينات الطرد التي تعاكس امتصاصه. وبالتالي لتحسين توصيل الدواء المتعاطي عن طريق الفم، ينبغي النظر بعين الاعتبار الي هذه العوامل عن طريق الاختيار الأمثل لتصميم المستحضر مع الاختيار الامثل للمواد المستعملة و خاصة السواغات النشطة بيولوجيا لما لها من تأثير ايجابي لزيادة امتصاص و فاعلية الدواء. كما يجب ان نوجه النظر الي ان استعمال السواغات النشطة بيولوجيا لا يجب ان يمر بدون ضوابط لما يمكن ان تتسبب فيه من تداخل مع مهام الدفاع الطبيعي للجهاز الهضمي أو تفاعلات دوائية خطيرة وبالتالي، يتعين على السلطات تحديد لوائح حول استخدامها، وتركيزاتها المقبولة.