PUA
Library
C
Pharos University in Alexandria

Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Formulation and Characterization of Bioadhesive Polymeric Drug Delivery Systems

A Thesis

Presented to

Faculty of Pharmacy - Alexandria University

In partial fulfillment of the

Requirements for the degree

Of

Master of Pharmaceutical Sciences

In

Pharmaceutics

By

Noha Soliman Hassan Ali El Salamouni

B. Pharm. Sci., University of Alexandria, 2005

2011

P.U.A. Library
Library C
Faculty of Pharmacy
Serial No G-122
Classification 543

الملخص العربى

صياغة الاشكال الصيدلية على هيئة ملصقات حيوية معدلة الانطلاق تعتبر طريقة جيدة للحصول على انطلاق الدواء فى الموقع المحدد له مع زيادة فى توافره الحيوى؛ ليس فقط عن طريق اطالة زمن بقاؤه فى الموقع المحدد و لكن عن طريق التقليل من فقدة. هناك العديد من التحديات التى تواجه تطور الصياغات المختلفة الفاعلية التى تستخدم للعين. سرعة تجديد السائل الدمعى بالعين مع نظام تخلص العين من السوائل يجعل فقد المحاليل من العين سريعا مما يؤدى الى قله فى زمن بقاء الدواء بالعين ينتج عنها اتاحة حيوية ضئيلة.

البروموينيدين طرطرات يعتبر احد α_2-agonist عالى التحديد لعلاج ضغط العين و قد تم اختيارة فى هذه الدراسة لتحضير صياغات على هيئة ملصقات حيوية تستخدم للعين.

تنقسم هذه الرسالة الى جزئين:

الجزء الاول بعنوان:

" صياغة و تقويم ملصقات حيوية للبروموينيدين طرطرات على هيئة هلاميات تستخدم للعين"

يهدف هذا الجزء الى تحضير صياغات على هيئة هلاميات تحتوى على (٠,١٪) من العقار مع تركيزين من البلمرات الاتية: HPMC، NaCMC وCP934. تم اختبار الهلاميات المحضرة و تعيين الالتصاق الحيوى لها بطريقتين، تعيين اللزوجة، الانتشار و سرعة انطلاق الدواء منها. تم ايضا دراسة الاشعة فوق الحمراء للعقار و البلمرات و الصياغات المحضرة و تأثير التخزين عليها و مدى فعاليتها فى خفض الضغط فى أعين الارانب. اعطت جميع الصياغات سلوك انسياب بلاستيكى كاذب و هو النوع المفضل و المطلوب فى مستحضرات العين. تراكيز البلمرات العالي (٣٪) HPMC، NaCMC و (٢٪) CP934 اعطت قوة لزوجة عالية للاغشيه المخاطيه، كما اعطت انطلاق معملى ممتد للدواء ودرجة انتشار قليلة مقارنة بالتراكيز المنخفضة المستخدمة فى تحضير الهلاميات.

نتائج دراسة الثبات دلت على فروق غير واضحة فى انطلاق الدواء المعملى على مدى ٩ أشهر كما حدث تقليل واضح فى اللزوجة لكل الصياغات تقريبا بعد ٣ اشهر من التخزين. يرجع ذلك الى ظاهرة فقد الماء من الصياغات اثناء التخزين. دراسات الاشعة فوق الحمراء دلت على عدم وجود اى تفاعلات بين الدواء و البلمرات المستخدمة ماعدا الصياغه المحضره باستخدام CP934 التى اظهرت احتمال وجود تفاعل بين الدواء و البلمر.

تم اختبار تأثير الهلاميات المحضره على الضغط فى اعين الارانب. وجد ان الهلاميات لها تأثير واضح على انخفاض ضغط العين مقارنة بالهلاميات التى لا تحتوى على دواء. بالاضافة الى ان زيادة تركيز البلمر فى الصياغات يؤدى الى التصاق اطول للهلام بالعين.

من النتائج التى تم التوصل اليها فى الجزء الاول من الدراسة نستنتج ان تحضير الدواء على هيئة هلاميات يعطى نتائج واعده لتحسين التوافر الحيوى للدواء فى العين و ذلك باطالة زمن بقاء الصياغات فى العين.

الجزء الثانى بعنوان:

" صياغة و تقويم ملصقات حيوية صلبه للبروموينيدين طرطرات تستخدم للعين"

تم فى هذا الجزء تحضير و تقويم معملى لملصقات حيويه صلبه لعقار البروموينيدين طرطرات. استخدمت بلمرات لتحديد و تعديل انطلاق الدواء و لضمان اطالة زمن بقاؤه بالعين. الصياغات المحضره تتحملها العين مع مقاومتها للفقد و الانسياب من العين و تأثير السائل الدمعى عليها مقارنة مع الصياغات الاخرى المستخدمة للعين.

كما روعى فى الصياغات المحضرة ضمان الانطلاق الجيد للدواء فى مقلة العين و تقليل لامتصاصه عن طريق القناة الهضمية و اطالة زمن بقائة بالعين.

تم تحضير ملصقات حيوية صلبة للتوصيل الموضعى لعقار البروميندين طرطرات (٠,١٪) للعين و ذلك بطريقة casting Film للمحلول المائى للعقار مع بلمرات حيوية لاصقة بتركيز (٢٪) وهى HPMC، NaCMC و الجينات الصوديوم. و تستخدم البلمرات اما منفرده مع الدواء أو على هيئة خليط.

تم دراسة الخواص الكيميائية الفيزيائية للصياغات المحضره مثل: تعيين محتوى العقار بالصياغات، تعيين سمك الملصقات، التركيز الهيدروجينى السطحى، قابلية الملصقات لمقاومة الثنى و تناسق اوزان الملصقات. كما تم دراسة زيادة قطر الملصقات نتيجة الانتفاخ، امتصاص الماء، الانطلاق المعملى للدواء من الملصقات و دراسة الالتصاق الحيوى للصياغات و تأثيرها على ضغط أعين الارانب. تم ايضا دراسة المسح الحرارى التفاضلى للعقار و البلمرات و الصياغات المحضرة و تأثير التخزين على الملصقات.

دلت النتائج على ان التركيز الهيدروجينى السطحى للملصقات يساوى تقريبا ٧ مما ينفى حدوث اى التهابات بالعين. طال زمن انطلاق العقار من الملصقات لمدة ٨ ساعات و كان اطولها الملصقات المحضره باستخدام بلمر NaCMC ثم الجينات الصوديوم ثم HPMC. الملصقات المحضره من بلمر NaCMC كانت اكثر الملصقات امتصاصا للماء و اكثرها انتفاخا و لها اعلى التصاق حيوي و اكثرها امتدادا لانطلاق الدواء. اضافة بلمر HPMC أو بلمر NaCMC الى الجينات الصوديوم بنسبة ١:١ و استعمال خليط من هذين البلمرين ادى الى تحسين خواص الملصقات.

دراسة المسح الحرارى التفاضلى دلت على وجود الدواء فى صوره غير بلورية فى الصياغات المحضرة. لم يحدث اى تغيير ملحوظ فى انطلاق الدواء من الملصقات بعد التخزين دلالة على جودة ثبات الصياغات لمدة ٦ أشهر. جميع الصياغات المحضره نتج عنها تقليل فى ضغط أعين الارانب. اظهرت الملصقات المكونه من الجينات الصوديوم ثبات فى انخفاض ضغط اعين الارانب لمدة خمس ساعات و ربما يرجع ذلك الى بطء انطلاق الدواء من هذه الصياغات.

نستنتج من ذلك ان الملصقات الصلبة سهلة التحضير و تتميز بالتصاق حيوى جيد. باستخدام هذه الملصقات نحصل على سرعة انطلاق ممتدة للدواء. تعطى الملصقات الصلبه أملا جديدا فى علاج العين و تتميز بذوبانها و عدم الحاجه لنزعها من العين بعد استخلاص الدواء منها.