Alexandria University

Faculty of Pharmacy

Department of Pharmaceutics

Intranasal Micro\ Nano Emulsion as Drug Delivery System For Brain Targeting.

A THESIS

Submitted to the Department of Pharmaceutics

Faculty of Pharmacy-Alexandria University

In partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master of Pharmaceutical sciences

In Pharmaceutics

By Noha Ismail Khamis Ismail

Bachelor in Pharmaceutical Sciences (June 2009)

Alexandria University

June- 2016

الملخص العربى

ملخص الرسالة:

شهدت العقود القليلة الماضية ارتفاع كبير في متوسط العمر المتوقع و قد صاحب هذه الظاهرة زيادة فى معدل الإصابة بالاضطرابات العصبية مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون ومرض هنتنغتون، قد أدى ذلك الى زيادة الحاجة لوضع خطة للعلاج الفعال لهذه الاضطرابات فى الجهاز العصبي المركزي، ولكن كان لا يزال هناك تحديا و هو مرور الدواء عبر الحاجز الدموى الدماغى.

وقد ثبت أنه على العكس من الافتراضات السابقة ان الالتهابات و وسطاء الإلتهابات تسهم فى تطور اضطرابات الجهاز العصبي المركزي الحادة والمزمنة بالإضافة الى الأمراض النفسية مثل مرض الزهايمر.

وتشير العديد من الدراسات إلى أن الاستخدام المستمرللمسكنات الغير استرودية مثل الإيبوبروفين يقلل من مخاطر الاصابة بمرض الزهايمر أو إبطاء تقدمه .ولكن بسبب الكفاءة التي يؤدي بها الحاجز الدموى الدماغى وظيفته الدفاعية، فان علاج مرض الزهايمر وغيرها من الأمراض العصبية باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرودية كانت غير فعالة نسبيا لأن هذه الأدوية غير قادرة على الوصول إلى المخ بالجرعات العلاجية اللازمة.

الحاجز الدموي الدماغى (BBB) هو عنق الزجاجة في تطوير العقاقير المعالجة للامراض المرتبطة بالمخ وهو واحد من أهم العوامل التي تحد من النمو المستقبلي للعلاجات العصبية . الحاجز الدموى الدماغى (BBB) يمنع العديد من العوامل العلاجية من الوصول إلى أورام المخ وغيرها من أمراض الجهاز العصبي المركزي (CNS) .و على الرغم من التقدم الملحوظ في فهمنا للآليات التى تساهم في تطور أمراض المخ ودور العوامل العصبية النشطة فى هذه الامراض، فان توصيل الدواء إلى المخ لا يزال يشكل تحديا حيث ان الحاجز الدماغى يمنع ~ 100٪ من الأدوية العلاجية ذات الوزن الجزيىء الكبير وأكثر من 98٪ من جميع الأدوية ذات الوزن الجزيي الصغير من الوصول للمخ.

من بين محاولات التغلب على الحاجز الدموي الدماغى و فتح بوابة المخ لوصول العوامل العلاجية أو التشخيصية هو الاتجاه لنقل الادوية من خلال مسار حاسة الشم حيث ان توصيل العقاقير عن طريق الأنف يمكن أن ينتقل بسرعة إلى الجهاز العصبي المركزي من خلال علاقة فريدة بين الجهاز العصبي وعصب مثلث التوائم.

على مدى السنوات القليلة الماضية حظيت أنظمة توصيل الدواء الغروية على اهتماما كبيرا لما لها من قدرة كبيرة على توصيل الدواء الى الهدف المطلوب فضلا عن زيادة ذوبان الأدوية بالإضافة إلى العديد من المزايا الأخرى.

تهدف هذه الرسالة إلى إستخدام دواء مضاد للإلتهاب (ايبوبروفين) لتأخيرأثار مرض الزهايمر عن طريق توصيله عبر مسار

حاسة الشم كطريقا بديلا لاستهداف المخ وأيضا لتجنب الأثار الجانبية على المعدة و الامعاء وقد تم اختيار المستحلب الدقيق (microemulsion) كنظام لتوصيل دواء الإيبوبروفين بسبب مزاياه العديدة وسهولة تحضيره.

الفصل الأول :(microemulsion) المستحلبات الدقيقة المحملة بالايبوبروفين : صياغة و تحسين ، و التوصيف المعملى.

تم دراسة ذوبان الأيبيوبروفين فى عدة زيوت, و منشطات سطحية و مساعدات المنشطات السطحية وتم اختيار المكونات التي تبين قدرة أعلى على إذابة الدواء لصياغة المستحلبات الدقيقة للايبوبروفين تم رسم شكل بيانى طورى ثلاثى كاذب pseudo ternary phase diagram للمجموعات المختلفة من المكونات المحددة وقد وقع الاختيار على المجموعات التي أظهرت أكبر مساحة فى تحديد المجال الطورى (phase domains) للمستحلبات الدقيقة في الشكل البياني وتم إخضاعها لدراسة اولية للثباتية.

فقد وقع الاختيار على الصياغتين [OT_2E (2:2:6)] و [OT_8E (2:2:6)] وتم صياغتها باستخدام (حمض الأوليك، توين 20 والإيثانول) و (حمض الأوليك، توين 80 و الإيثانول) على التوالي. و قد وجد أن المستحلب من نوع زيت \ ماء وفقا لاختبار التخفيف ودراسة التوصيل .تم عمل مزيد من الاختبارات لتقدير محتوى الدواء، مقياس درجة الحموضة، اللزوجة، حجم الجسيمات، وجهد الزيتا و إمكانات التوصيل، و معدل إنطلاق الدواء.

الصياغتين المختارتين [OT_2E (2:2:6)] و [OT_8E (2:2:6)] أظهرتا محتوى دواء (98.7 ±3.6%) و (99.5 ± 3.9%) على التوالى و كما أظهرت الأختبارات أن الجزينات كروية الشكل أحجامها (2.55 ± 166) نانومتر و(4.75 ± 84.13) نانومتر على التوالى. أظهرت الصياغتين قيد التحقيق جهد الزيتا (22.7-) و (44.1-) و درجة حموضة (0.08 ± 4.09) و (0.01 ± 4.10) على التوالى. أختبارات اللزوجة أظهرت أن كلتا الصياغتين ذو لزوجة قليلة (0.61 ± 10.63 Cp) و (3.33 Cp ±1.44).

تم إجراء إختبارات معدل إنطلاق الدواء خلال غشاء سلوفان على مدار ست ساعات و التى أظهرت إنطلاق الأيبيوبروفين من الصياغة [OT_2E (2:2:6)] بمعدل (4.75 ± 84.13 %) و بمعدل (0.053 ± 61.41%) من الصياغة [OT_8E (2:2:6)]. كما تم تعيين معدل إنطلاق الدواء من محلول الأيبيوبرفين فى البروبيلين جليكول لمقارنته بالصياغات محل الدراسة و قد أظهرت الدراسة تفوق الصياغة المختارة [OT_2E (2:2:6)] على محلول الأيبيوبروفين فى البروبيلين جليكول و الذى إنطلق منه (0.058 ± 19. 60) بعد ست ساعات مدة الإختبار. كما تم تعيين معدل إنطلاق الدواء خلال

أغشية الأنف للخرفان و التى أظهرت معدلات إنطلاق (0.09 ± 71.47%) و (0.03 ± 60.06 %) من الصياغتين [OT_2E (2:2:6)] و [OT_8E (2:2:6)] على التوالى.

وقد أجريت اختبارات ثبات للصياغتين و قد اثبتتا ثباتيةجيدة في ظل ظروف ضاغطة مثل التجميد والذوبان والتدفئة والتبريد، وظروف ثبات معجلة و طويلة المدى.

نتائج هذا الفصل تشير إلى أن الصياغة المحملة بالايبوبروفين [OT_2E (2:2:6)] تمتلك خصائص مثلى حيث أن لديها معدل إنطلاق سريع و مرور أسرع خلال أغشية الأنف موفرا كمية أكبر من الدواء للمرور خلال مسار حاسة الشم مباشرة للدماغ متجنبة بشكل أكبر االوظائف الوقائية للأهداب المخاطية مما يجعلها مرشحة جيدة للاختبار الحيوى في الفئران.

الفصل الثانى: التقييم الحيوى لتوصيل الصياغة المختارة من المستحلب الدقيق المحمل بالأيبوبروفين عن طريق الأنف في الفئران : تقييم معدل إمتصاص الدماغ ودراسة التأثير السمى على شعيرات الأنف.

وتمت المقارنة بين توصيل صيغة OT_2E عن طريق الأنف في الفئران و طرق اخرى للتوصيل مثل الحقن الوريدى و التعاطى عن طريق الفم من حيث كمية الدواء التى تصل للدماغ. أعطيت الفئران نفس الجرعة من صياغة OT2E المحملة بالإيبوبروفين في جرعة تعادل 100 ميكرولتر من 200 ملغ / مل من الصياغة المختارة. بعد تناول الجرعة بنصف ساعة تم فصل مخ الفئران ، ثم تم إضافة الميثانول إلى المخ وتم تجانس الخليط ثم تم فصله بقوة الطرد المركزى ثم تم تحليل المحتوى الدوائى للخليط بعد الفصل باستخدام HPLC لتعيين تركيز الايبوبروفين الذى وصل إلى المخ .أثبت هذا الاختبار تفوق إعطاء الدواء عن طريق الأنف في استهداف الايبوبروفين للمخ. كما تم مقارنة الصياغة محل الدراسة بمحلول الدواء فى البروبيلين جليكول من حيث القدرة على زيادة كمية الدواء التى تصل للدماغ و قد اثبتت الدراسة أن كمية الدواء التى وصلت للدماغ بعد إعطاء الفئران الصياغة المختارة من المستحلب الدقيق المحمل بالأيبوبروفين [OT_2E (2:2:6)] أكثر من تلك التى وصلت بعد إعطائها محلول الأيبوبرفين الذائب فى البروبيلين جليكول. و هكذا اثبت كل من الصياغة المختارة و طريقة التوصيل المختارة تفوقهم وقدرتهم على توصيل كميات أكبر من الدواء إلى الدماغ و بالتالى إحتملية مساهمة كل منهم بشكل كبير على تحسين علاج أمراض الجهاز العصبى المزمنة مثل الزهايمر و غيره من الأمراض التى تعانى من تحديات عدم وصول كميات كافية من الدواء للمخ.

وقد أجريت دراسة لتحديد مدى سمية المستحضر على الأغشية المخاطية أيضا لضمان أن الصياغة قيد التحقيق لا تتداخل مع الوظائف الوقائية للاهداب المخاطية .

لهذا الغرض تم أخذ صور باستخدام الميكروسكوب الجاسم الإلكترونى (SEM) للغشاء المخاطي للأنف المفصول من الفئران بعد اعطاءها الصياغة المختارة OT_2E-ME محملة بالايبيوبرفين من خلال الأنف وتمت المقارنة مع الغشاء المخاطى للفئران التى أعطت OT_2E ME فارغة بدون دواء و تم استخدام محلول ملحى كمثال لدواء ذو تأثيرسمى سلبى على الأغشية المخاطية ، وكذلك استخدم كحول الايزوبروبيل كمثال لدواء ذو تأثير سمى ايجابى على الأغشية المخاطية

أظهر الاختبارأن الصياغة لا تحدث آثارجانبية سمية على الأغشية المخاطية مع عدم التدخل في نظام التخليص المخاطي الهدبي وبالتالي يمكن استخدامها من خلال الأنف بأمان.