Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Industrial pharmacy

Nanosponges versus nano-sized lipid carriers as new horizon for effective drug delivery

Thesis Submitted to the Department of Industrial Pharmacy
Faculty of Pharmacy, Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master of Pharmaceutical Sciences
in
Industrial Pharmacy

By

Mai Mahmoud Ali Gabr

B.Sc. in Pharmaceutical Sciences (June 2010)
Faculty of Pharmacy
Alexandria University

August- 2016

الملخص العربي

الاسفنج النانومترى مقابل حاملات الدهون نانومترية الحجم كأفق جديد للتوصيل الفعال للعقار

تلقي هذه الأطروحة الضوء على نوعين من الحاملات النانومترية؛ اسفنجيات نانومترية مكونة من السيكلوديكسترين و مشتتات نانومترية كرستالية سائلة. و قد ظهرا مؤخراً كحاملات واعدة للعقار كما تم دراستهما معطيين نتائج مشوقة في حل العديد من مشاكل توصيل العقار.

الاسفنجيات النانومترية من السيكلوديكسترين عبارة عن مركبات ذات ارتباط تداخلي عالي مكونة عن طريق دمج محلول السيكلوديكسترين مع جزيئات صغيرة من المتداخلات التي تتفاعل مع البوليمر و تعمل كخطاطيف صغيرة تربط اجزاء مختلفة من البوليمر ببعضها البعض. ينتج عن هذا التفاعل جزيئات كروية الشكل ذات ثقوب متصلة مكونة تراكيب مسامية ثلاثية الابعاد غير قابلة للانضغاط. و تعتبر الاسفنجيات النانومترية جزيئات غروية ذات متوسط قطر أقل من 1 ميكرومتر ومعمل تبعثر محدود. كما انها قادرة على تكوين معلقات نانومترية عند تشتيتها في الماء مع كفاءة عالية في حوصلة العديد من المركبات العضوية و غير العضوية. و بسبب الطبيعة المزدوجة للشبكة عالية التداخل فإنها تستطيع حوصلة كل من المركبات الكارهة للماء في ثقوب السيكلوديكسترين و المركبات المحبة للماء في قنوات نانومترية بين جزيئات السيكلوديكسترين المنفرده. لذلك فقد تم دراسة تلك التراكيب في زيادة الذوبانية و تحسين الثبات للعديد من العقاقير. وتعد مقدرة الاسفنج النانومتري على حوصلة العقاقير بطريقة متوقعة و سهلة التحكم احد اهم مميزاته و التي يمكن الوصول اليها عن طريق تعديل درجة الترابط التداخلي بحسب معدل انطلاق العقار المراد. كما يمكن التحكم في قطبية الثقوب و قدرة الاسفنجيات النانومترية على التضخم عن طريق التحكم في نوع المتداخلات.

أما الأنظمة الكرستالية السائلة القائمة على الدهون فتتكون من دهون ذات طبيعة مزدوجة تتجمع ذاتياً الى تركيبات كرستالية سائلة عند تعرضها لبيئة مائية. و قد اكتسبت مؤخراً اهتماماً بالغاً بسبب ثباتها الديناميكي الحراري و الترتيب الفريد لتركيبها النانومتري الداخلي المكون من دهون منفصلة و نطاقات مائية. هذا الترتيب أدى إلى استخدامها كحاملات نانومترية للعديد من المستحضرات الصيدلانية ذات خواص فيزوكيميائية مختلفة. لقد ادت دراسة الكرستالات السائلة إلى ظهور نتائج واعدة في مجالات توصيل الدواء المختلفة مثل تحسين الأتاحة الحيوية، التحكم في توصيل العقار و دعم ثبات العقار و حمايته من العوامل الضارة.

و قد وقع الاختيار على عقاري النياستاتين و الروسفاستاتين لدراستهما و ذلك لما لهما من اهمية اكلينيكية و وجود العديد من المشكلات المتعلقة بتوصيلهما و صياغتهما.

يعود السبب الرئيسي في العودة لاستخدام مضادات الفطريات القديمة كالنياستاتين هو سرعة مقاومة الفطريات للمضادات الحديثة، لذلك تم ربط تكنولوجيا النانو مع المضادات القديمة للتغلب على مشاكلها. على الرغم من انه احد اقدم المواد المضادة للفطريات إلا أن النياستاتين يتميز بأنه يعمل ككابح و قاتل للعديد من الفطريات الممرضة، مما أدى الى اتساع مجال فعاليته و تقليل ظهور اي مقاومة فطرية عند استخدامه كثيراً، و ذلك مقارنة بمضادات الفطريات الأخرى كالأزولات. يستخدم النياستاتين عادة للوقاية و العلاج من الأمراض الفطرية الجلدية و المخاطية التي تسببها فصائل الكانديدا.على الرغم مما سبق فإن وصول النياستاتين يواجه تحديات جمة بسبب ضئالة ذوبانيته في الماء و قلة امتصاص الاغشية المخاطية له, بسبب كبر حجمه الجزيئي، مما ادى الى تقليل فعاليته الدوائية و اللجوء الى زيادة الجرعة المستخدمة للوصول للاهداف العلاجية المرادة. لذلك يعتبرالنياستاتين مرشح مشوق لتقييم كفاءة الاسفنجيات النانومترية كحاملات للعقار لاستخدامها عن طريق الجلد. و ذلك لانه يشكل تحديا لحوصلته في تركيبها المسامي بالرغم من حجمه الجزيئي الكبير و ذوبانيته الضئيلة في الماء.

يعد الروسفاستاتين أحد عقاقيرالستاتين المصنعة بالكامل و المستخدمة عن طريق الفم لخفض مستوى الدهون نتيجة العديد من اختلالات التمثيل الغذائي في الدم. كما انه يستخدم في الوقاية من امراض القلب و الاوعية الدموية، حيث انه مثالي في منع و تأخير تصلب الشرايين و الامراض التاجية. بالاضافة لذلك فقد اظهرت عقاقير الستاتين نتائج واعدة كمضادات للاورام والالتهابات، كما ظهر لها استخدامات محتملة في علاج هشاشة العظام و التضخم الحميد للبروستاتا و مرض الزهايمر. يتميز الروسفاستاتين باختراقه الضئيل للانسجة خارج الكبدية بسبب ضعف انتشاره السلبي و انتقائيته العالية للخلايا الكبدية. كما يتميز بان له أعلى قدرة على منع تكون الستيرولات في الكبد مقارنةً بباقي عقاقير الستاتين. على

الرغم من الفاعلية الاكلينيكية العالية للروسفاستاتين إلا انه يعاني من ضئالة اتاحته الحيويةعند اعطائه عن طريق الفم و ذلك بسبب ذوبانيته القليلة في الماء. لذلك فإن الدراسة الحالية ترتكز على اثراء الاتاحة الحيوية لعقار الروسفاستاتين عند اعطائه عن طريق الفم باستخدام نوعيين من الحاملات النانومترية(الاسفنج النانومتري و مشتتات نانومترية كرستالية سائلة).

الفصل الاول:

الاسفنجيات النانومترية كمنصة لتحسين توصيل عقار النياستاتين عن طريق الجلد. الصياغة، التوصيف المختبري، الفعالية المضادة للفطريات ودراسة ترسيب الدواء في الجلد خارج الجسم و ترسيب الدواء في الجلد حيوياً.

تم تشييد نوعيين من الاسفنجيات النانومترية بطريقة الارتباط المتداخل بين السيكلوديكسترين و نووعين مختلفين من المتداخلين(داي ميثيل كربونات و بيروميليتيك داي انهيدريد). و قد تم دراسة الظروف الأمثل للتفاعل عن طريق تحضير كل نوع بنسب مختلفة من مكوناته الاساسية و حساب مردود التفاعل.كما تم توصيف الاسفنج النانومتري المحضر عن طريق حساب حجم الجزيئ، معامل التبعثر، جهد شحنات السطح،و دراسة الشكل الخارجي باستخدام الميكروسكوب الالكتروني الماسح. كذلك تمت دراسة نوعية تفاعل الارتباط باستخدام مسعر مسح تباييني (DSC) و التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (FTIR). كما تم كذلك تحضير الاسفنج النانومتري المحمل بعقار النياستاتين و تم توصيفه بحساب الحجم، جهد الشحنات، كفاءة تحميل الدواء، و معدل انطلاق الدواء. و قد تمت اثبات تحوصل النياستاتين في الاسفنج النانومتري باستخدام مسعر مسح تباييني (DSC) و التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (FTIR). كما تم تقييم النشاط المضاد للفطريات باستخدام تقنية الانتشار في الاجار المعيارية. كذلك تم تقييم ترسيب و تغلغل الدواء في الجلد باستخدام خلايا فرانز و جزء من الجلد الظهري للفئران كنموذج للغشاء.كما تم تحضير جل من الاسفنج النانومتري باستخدام التحضيرات المختارة لتقييم ترسيب النياستاتين في جلد الفئران الحية. كذلك تم حساب الخصائص الفيزوكيميائية للاسفنج النانومتوي خلال فترة 3 شهور لدراسة ثباتها.

و قد وجد أن إضافة كمية معينة من تراي ايثيل أمين كعامل محفز أمر أساسي في حدوث تفاعل الارتباط. كذلك أظهرت النتائج انه تم الحصول علي الاسفنج النانومتري المحضر من البيروميليتك داي انهيدريد بعد 3 ساعات من التفاعل عند درجة حرارة الغرفة و قد اظهر جهد للشحنات يتراوح بين -34.0 و -36.3 اما النوع الاخر المحضر من الداي ميثيل كربونات فقد تم الحصول علي اعلى عائد منه بافضل حجم و معامل تبعثر بعد عملية ارتداد لمدة 3 ساعات ومن ثم ثبات عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة، وقد اظهر جهد شحنات يتراوح بين -59.7 و -61.4 . كذلك تم اثبات حدوث الارتباط المتداخل باستخدام مسعر مسح تباييني (DSC) و التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (FTIR). كما لوحظ انخفاض في حجم الجزيئات عند زيادة كمية المتداخل الى ان تصل الى المستوى الامثل حيث اي زيادة اخرى تؤدي الى زيادة حجم الجزيئات.

كذلك تم بنجاح تحضير الاسفنج النانومتري المحمل بعقار النياستاتين بحجم جزيئات يتراوح بين 301-673 نانومتر و معامل تبعثر يتراوح بين 0.43-0.58 . كذلك تميز بجهد شحنات سلبي الشحنة ذو قيمة عالية مماثلة تقريباً للاسفنج النانومتري الغير محمل بالعقار معطياً ثباتية عالية. و قد اظهر الاسفنج النانومتري المحضر من البيروميليتك داي انهيدريد كفاءة اعلى في تحميل العقار عند مقارنتها بالنوع الاخر. لقد ادت حوصلة النياستاتين في الاسفنج النامتري الى زيادة معدل انطلاق الدواء و تحسن في نشاطه المضاد للفطريات مقارنةً بمعلقه المائي. كذلك اظهرت الدراسات تحسن في بقاء النياستاتين بالجلد مقارنةً بمعلقه المائي و المرهم المتواجد بالاسواق. كما اظهر جل الاسفنج النانومتري المحمل بالعقار ثباتية فيزوكيميائية عند دراسته لمدة 3 أشهر. ختاماً فان الاسفنج النانومتري المكون من السيكلوديكسترين يعتبر بديلا متفوقا عن المرهم المتواجد بالاسواق.

الفصل الثاني:

الاسفنج النانومترى المحمل بعقار الروسفاستاتين: صياغته، توصيفه و دراسة حركيته الدوائية الحيوية

تم تحضير الاسفنج المحمل بالروسفاستاتين عن طريق التجفيف بالتجميد. و قد تم توصيفها فيزوكيميائياً عن طريق تعيين الحجم الجزيئي، معامل التبعثر، جهد الشحنات، كفاءة تحميل الدواء و معدل انطلاقه. كذلك تم تحديد الشكل الخارجي(المورفولوجي) عن طريق الميكروسكوب الالكتروني الماسح و الميكروسكوب الالكتروني الناقل. كما تم تأكيد حوصلة الدواء داخل الاسفنج النانومتري باستخدام مسعر مسح تبايني (DSC) و التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (FTIR). كذلك تم تحديد الثباتية لمدة 3 أشهرعند درجة حرارة الغرفة. أما التقييم الحيوي فقد تم عن طريق دراسة الاتاحة الحيوية عند اعطاء التحضيرة للفئران عن طريق الفم.

من بين التحضيرات المختلفة المشيدة؛ اعطت التحضيرةF2 افضل حجم جزيئي (275.5 نانومتر) مع اقل معامل تبعثر. كما تميز مسحوقها المجفف بالتبريد و المعاد تحليله في الماء بثباتية غروية عالية و ذلك بفعل جهد شحنات السطح السالبة ذات القيمة العالية. علاوة على ذلك فقد كانت F2 الافضل في كفاءة تحميل العقار بنسبة تصل الى 88.76%. و قد تم اثبات تحوصل الروسفاستاتين في F2 عن طريق ملاحظة اختفاء قمته من المقياس الحراري الخاص بمسعر المسح التباييني (DSC) . كما اظهرت دراسة انطلاق الدواء زيادة في كمية الدواء المنطلقة في كل من محلول الفوسفات و محلول حمض الهيدروكلوريك. بالاضافة لذلك اظهرت دراسة تقييم الاداء الحيوي تحسن ملحوظ في الاتاحة الحيوية للدواء عند حوصلته في الاسفنج النانومتري وذلك يرجع الى زيادة في امتصاص الدواء و المحافظة على تركيزعالٍ منه في البلازما لاطول فترة ممكنة و ذلك مقارنةً بنتائج معلق الدواء المائي و المعلقات المائية لاثنين من الاقراص المتداولة بالاسواق. و قد كان ذلك نتيجة زيادة اعلي تركيز للدواء في البلازما بمقدار 3.5 أضعاف و زيادة المساحة تحت المنحني بمقدار 14.3 ضعف. بالاضافة لذلك اتضح ان مسحوق الاسفنج النانومتري المحمل بعقار الروسفاستاتين و المجفف بالتبريد يتمتع بثبات عالي في خصائصه الفيزوكيميائية و ذلك عند دراسته لمدة 3 أشهر.

الفصل الثالث:

تشييد و تقييم مشتتات نانومترية كرستالية سائلة ذاتية التجمع محملة بعقار الروسفاستاتين بغرض تحسين اتاحته الحيوية عن طريق الفم

تم صياغة المشتتات النانومترية الكرستالية السائلة المحملة بعقار الروسفاستاتين بطريقة الاستحلاب عن طريق استخدام خليط من جلسرول مونو اوليات و حمض الاوليك.و قد تم توصيف الحوامل عن طريق تعيين حجم الجزيئات، معامل التبعثر، جهد الشحنات، كفاءة تحميل الدواء و معدل انطلاقه. كما تم دراسة الشكل الخارجي(المورفولوجي) باستخدام الميكروسكوب الالكتروني الناقل. كذلك تم اختبار مرور العقار من نموذج لكيس معوي غير مقلوب وذلك لقياس النفاذية المعوية للعقار المحمل. كما تم تقييم الأداء الحيوي للتحضيرة داخل الجسم عن طريق دراسة الاتاحة الحيوية عقب اعطائها للفئران عن طريق الفم. اما الثباتية الفيزوكيميائية فقد تم تحديدها للحوامل النانومترية خلال 3 أشهر.

تميزت المشتتات النانومترية الكرستالية السائلة المحملة بعقار الروسفاستاتين و المشيدة بنجاح، بسطح يحمل شحنات سالبة، حجم جزيئي ملائم، معامل تبعثر محدود، كفاءة تحوصل مقبولة و انطلاق ممتد للدواء. كذلك قد اثبت باستخدام الميكروسكوب الالكتروني الناقل ان اضافة حمض الاوليك له تاثير واضح في تحول التركيب الكرستالي للمشتتات من الشكل الرباعي الى السداسي. كما ان تجربة المرور المعوي اثبتت زيادة في نفاذية الدواء بمقدار 1.5 ضعف للتحضيرة المحتواه على حمض الاوليك عند مقارنتها بنظيرتها التي لا تحتويه. لقد القت نتائج دراسة الاتاحة الحيوية في الفئران الضوء على الانطلاق الممتد للعقار من الحاملات النانومترية حيث انه تم الوصول الى اعلى تركيز للدواء في البلازما عقب 4ساعات و ان هذا التركيز تم الحفاظ عليه ثابتا لمدة 8 ساعات مسبباً زيادة جوهرية في المساحة تحت المنحني و بالتالي زيادة اتاحة الدواء الحيوية. لقد اظهرت التحضيرات المختارة ثباتية عالية لمدة 3 اشهر عند درجة حرارة الغرفة. ختاماً، لقد اثبتت المشتتات النانومترية الكرستالية السائلة كفاءتها كحاملات نانومترية واعدة لعقار الروسفاستاتين و المعطى عن طريق الفم و ذلك لما ظهر من تحسن جوهري في اتاحة الدواء الحيوية.