Alexandria University
Faculty of pharmacy
Department of Industrial Pharmacy

Design and Assessment of some Modified-Release Drug Delivery Systems

Thesis

Submitted to the Department of Industrial Pharmacy

Faculty of Pharmacy, Alexandria University

In Partial Fulfillment of the requirements for the degree of

Master of Science

In

Pharmaceutical sciences

(Industrial Pharmacy)

By

Hussam El-Din Youssry Mahmoud Abo-Kalila

B. Pharm. Sci, Alexandria University, 2008

2016

P.U.A. Library
Library
Faculty of : Ph.D.
Serial No : 205
Classification : 615.19

الملخص العربي

يعتبر توصيل العقار عن طريق الفم هو الطريق الأكثر ملاءمة للمريض لذلك فأنه يطلب المزيد من الجهد لتحسين فاعليته عن طريق زيادة الانتفاع منه و تقليل آثاره الجانبية. لذلك فإن توصيل العقار بطريقة محكمة يؤدى الى تعزيز التوافر البيولوجى و تحقيق المستوى العلاجى للعقار لفترة زمنية طويلة و زيادة امتثال المريض للعقار. وهناك العديد من العوامل التي تؤثر على فاعلية أنظمة توصيل العقار بطريقة محكمة عن طريق الفم؛ بعض منها خصائص العقار والبعض الآخر ذات الصلة بالبوليمرالمستخدم فصياغته .

وكان الهدف من هذا العمل صياغة وتقييم أنظمة لتوصيل عقارين؛ **ديكسكيتوبروفين و الباليبيريدون** بطريقة محكمة عن طريق الفم من خلال تغيير عدة مكونات مختلفة لصياغتهم للوصول الى أفضل تركيبه ساعدت على توصيل كلا من العقارين بطريقة محكمة . وقد تم صياغه الديكسكيتوبروفين في شكل أقراص ذات قوالب محبة للماء ، في حين تم صياغة الباليبيريدون في شكل أقراص الليكويسوليد

وقد تم تقسيم هذا العمل إلى فصلين:

الفصل الأول : صياغة و تقييم اقراص ذات قوالب محبة للماء محتويه على عقار ديكسكيتوبروفين

تم اختبار طريقتان لصياغتة الاقراص المحتويه على ديكسكيتوبروفين و تم تقييم الصيغ طبقا لخواصها الفيزيائية، محتوى العقار بداخلها و انطلاق العقار منها. و قد استخدم الجينات الصوديوم في صياغة الأقراص، ثم تم اختبار احتواء الاقراص على مصدر للكالسيوم ، سواء كان مصدر الكالسيوم داخلي أو خارجي، و ذلك لاختبار تأثير وجود أيونات الكالسيوم على معدل انطلاق العقار. و تم استخدام بوليمر محب للماء آخر وهو HPMC ثم تم اختبار التركيز الأمثل له للحصول على الصياغه التى تساعد على توصيل العقار بطريقة محكمة أكثر.وأخيرا تم اختبار ما اذا كانت إضافة الشيتوزان سوف يساعد على اطاله مدة انطلاق العقار أم لا، كما تم اختبار تأثير المكون المستخدم فى الصياغه . ثم تم إخضاع جميع الصيغ المصنعة لاختبارات توصيف فيزيائية و تحديد سرعه إنطلاق العقار. و فى نهايه هذا الفصل تم اختيار الصيغة الافضل من ديكسكيتوبروفين والتى خضعت لاختبارات ما قبل صياغة، ما بعد صياغة، اختبار المسح الضوئي التفاضلي الكالوري، الأشعة تحت الحمراء و مجهر المسح الإلكتروني لدراسة

التفاعلات بين العقار و المواد المضافة، ذلك بالأضافه إلى الاختبارات المجراة على الفئران كصيغه مضادة للالتهابات.

يستدل من نتائج هذا الفصل ما يلي:

• تم اختيار تقنية التحبيب الرطب بدلا من تقنية الضغط المباشر و ذلك لأنها أسفرت عن معدل أبطأ لإنطلاق العقار و سيولة أفضل للحبيبات على المواد المسحوقة و التي كانت تتمثل في قيم أقل من مؤشر كار و نسبة هاوزنر، علاوه على ذلك فأن التحبيب الرطب أدى إلى زيادة وقت تفكك الأقراص ، بينما أدي الضغط المباشر للأقراص على نتائج تفتيت غير مرضيه.

•كشفت دراسات سرعة أنطلاق العقار عن حدوث زيادة طفيفة فى أنطلاق DXT عند التغيير من حمضية لقاعدية و ذلك يرجع إلى تحويل حمض الألجنيك إلى الجينات الصوديوم التي هي أكثر عرضة للتآكل الذي قد يفسر إطلاق أسرع من DXT في وسط قاعدي .

• قوات الضغط المختلفة لم تؤثر تأثيرا كبيرا على معدل إنطلاق العقار من الأقرص المصاغه.

• تم اختيار الكالسيوم غلوكونات بدلا من كلوريد الكالسيوم و ذلك في محاولة لإخفاض سرعة إنطلاق DXT ولكن من المدهش انه قد وجد أن إدماج مصدر الكالسيوم الداخلي مع الجينات الصوديوم يؤدي إلى التفكك السريع للأقراص . وأنها تؤثر سلبا على استمرار إنطلاق DXT و ذلك لأن أملاح الكالسيوم ساعدت في تغلغل وسط الذوبان إلى داخل مصفوفة الجينات الصوديوم . أيضا إدماج أملاح الكالسيوم يؤدي إلى تفكك أسرع من الأقراص ، لذلك فأن إضافة ملح الكالسيوم لم يؤثر إيجابا في الحفاظ على سرعه إنطلاق عقار DXT .

• ارتفاع نسبه الجينات الصوديوم للكالسيوم أدت الى في انخفاض سرعة إنطلاق عقار DXT من الأقراص .

• إن محاولة إضافة كالسيوم خارجى المصدر أدت الى الإنطلاق السريع لعقار DXT و أيضا ظهرت الشقوق السطحية مما جعل الأقراص غير مناسبة للخضوع لأى من اختبارات ضبط الجودة.

• أن HPMC هو بوليمر أخر محب للماء يستخدم في الحفاظ على اسرعة إنطلاق عقار DXT جنبا إلى جنب مع الجينات الصوديوم بسبب إمتلاكه لقدرة تضخم عالية و أيضا قدرة تحميل عالية للعقار. فإن قدرة HPMC على التضخم أدت إلى تشكيل حاجز سميك جدا حول القرص وبالتالي زيادة اللزوجة مما يمنع إنطلاق العقار الفجائى . و لذلك فأن تآكل الأقراص تم بعد ترطيب كامل للطبقة الخارجية مما سمح لتغلغل أكثر للمذيبات حتى اختفت الأقراص تماما. ولوحظ أن التركيبات DXT مع ٢٠٪ HPMC أدت الى أكثر نسبه إنخفاض في سرعة إنطلاق العقار من الأقراص التى تم صياغتها.

•طريقة التحبيب الرطب مع وجود الشيتوزان نتج عنها إنخفاض أكثر فى سرعة إنطلاق العقار عن طريقه التحبيب مع الماء.

• الصيغة المحتوية علي الجينات الصوديوم والشيتوزان في نسبة ١:١ بالإضافة إلى ٢٠٪ HPMC، مع عدم وجود مصدر الكالسيوم خارجى و صيغت بطريقة التحبيب الرطب مع وجود الشيتوزان، هي الصيغة التي أسفرت عن أقل معدل للإنطلاق عقار DXT

•تعرضت الصيغة المختارة إلى أختبارات ما قبل الصياغة و التي كشفت عن نتائج جيدة بالنسبة لمؤشر كار، نسبة هاوزنر وزاوية الراحة. هذا بالأضافه الى اختبار المسح الضوئي التفاضلي الكالوري الذى كشف أن DXT احتفظ بالتركيب البلوري له خلال التصنيع ولم يتغير إلى شكل غير متبلور. كما تم أجراء اختبار الاشعة تحت الحمراء إلى الصيغة المختارة واشارت النتائج الى أنه لا يوجد تفاعلا كبيرا حدث بين DXT و المواد المستخدمه فى التصنيع. علاوة على ذلك، اظهرت صورة مجهر المسح الإلكتروني لسطح الأقراص وجود المسام التي ساعدت في تغلغل وسط الذوبان، علما بأن هذه المسام صغيرة الحجم.

• تم اختبار الصيغة المختارة كمادة مضادة للالتهابات على الفئران. وبينت نتائج ملحوظة مقارنة بالكتافلام ®حيث أظهرت نتائج مميزة مقارنة بالكتافلام ®، بينما وقت العلق و درجة تورم كانوا أقل مقارنة بالكتافلام ® لمدة الدراسة و هى ٦ ساعات.

الفصل الثاني : صياغة و تقييم أقراص محتوية علي عقار الباليبريدون باستخدام تقنية الليكويسولد

الباليبريدون هو جزي جديد مستخدم في علاج الفصام و يتم تسويقه من قبل شركة يانسن الدوائية تحت الاسم التجاري انفيجا® والتي يظهر آثار جانبية أقل بسبب بطء إنطلاق العقار(PAL). هذا الفصل يهدف إلى الحفاظ على بطء سرعة إنطلاق PAL بواسطة تقنية جديدة تسمى "تقنية الليكويسوليد " و يتم فيها مزج العقار مع مواد سائلة غير متطايرة ثم يخلط مع مادة الحامل و الكسوه لتغيير صورة العقار من سائل الى مسحوق و بعد ذلك يتم ضغطها إلى أقراص .تم إعداد أربع صيغ من PAL لاختيار الصيغة الأنسب التي حافظت على إنطلاق أبطىء لعقار PAL . تعرضت هذه الصيغ إلى أختبارات ما قبل الصياغة ، ما بعد الصياغة ، قياس حجم الجسيمات ودراسات سرعة إنطلاق العقار .ثم تم اختيار صيغة واحدة وتعرضت هذه الصيغه لاختبار المسح الضوئي التفاضلي الكالوري لمعرفة ما إذا أدت تقنية الليكويسوليد الى تحويل PAL الى غير متبلور أو أنه تم الاحتفاظ بالصوره البلورية . وأخيرا تم أختبار الصيغة المختاره من خلال إعطاءه للأرانب مقارنة بالانفيجا®. و تم حساب المعلمات الدوائية المختلفة للمجموعات الثلاث للمقارنة بين الصيغة المختاره والمنتج ذو العلامة التجارية انفيجا ®.

يستدل من نتائج هذا الفصل ما يلي:

• لقد تم اختيار كولّيكوت س ر ٣٠ د كمذيب في صياغة قرص ال الليكويسوليد PAL حيت أن العقار لديه أقل ذوبان في هذا المذيب.

• تم تحديد عامل حمولة السائل بعد احتساب إمكانية الاحتفاظ السائل لكل من افيسيل و كاب-و-سيل، الحامل المستخدم و مادة الكساء على التوالي . بعد احتساب عامل الحمولة السائل ، تم حساب كميات كلا من الناقل و مواد الكساء.

• أسفرت صيغة(F2) المحتويه على PAL ١٠ ٪ على أفضل معدلات سيولة، استنادا الى زاوية للراحة ، مؤشر كار و نسبة هاوزنر تلها F3، F4

• أثبتت نتائج قياس حجم الجسيمات كفاءة خلط PAL ، في تركيزات مختلفة ، مع كولّيكوت س ر ٣٠ د لإنتاج عقار سائل خالي من كتل و تلي ذلك إضافة الكميات المحسوبة من مادة الحامل و الكساء و طحن الخليط الذى تم صياغته لوقت كاف لتجنب أى جسيمات كبيرة.

•**اختيرت F3، المحتويه على ٢٠ ٪ PAL ، من بين جميع الصيغ الأخرى للأسباب التالية** : تعتبر الصيغة الوحيدة التي حافظت على شكلها بأكبر قدر ممكن في نهاية دراسة إنطلاق العقار من الأقراص. بالإضافة إلي معدلات سيولة مقبولة ظهرت فى : زاوية راحة ، مؤشر كار ٪ و نسبة هاوزنر وقد اجتازت هذه الصيغة جميع اختبارات الجودة الخاصة بالأقراص بالإضافة أنها الصيغة الوحيدة من بين جميع الصيغ المحضره التي أجتازت اختبار التفكك ، كما حافظت الأقراص على شكلها طوال فترة الاختبار.

• وأظهرت نتائج المسح الضوئي التفاضلي الكالوري أن PAL ، في F3 ، تحول من الصوره البلورية إلى غير متبلور عند خلطه مع كولّيكوت س ر ٣٠ د ، افيسيل و كاب-و-سيل.

• و أخيرا فقد حققت الصيغة المختارة فرقا ملحوظا في بداية عملها عند تجربتها على أرانب التجارب مقارنة بالصيغ الأخرى. حيث حققت أعلى فاعليه بعد ٤٠ ساعة (Tmax) مقابل ١٢ ساعة في الصيغة المرجعية مما يدل على تفوق هذه الصيغة في تحقيق إنطلاق متواصل ومحكم للعقار PAL باستخدام تقنية الليكويسوليد ، مع اختلاف طفيف مقارنة مع منتج العلامة التجارية انفيجا® التي يتم تصنيعه بتكنولوجيا OROS® باهظة الثمن. مع العلم أن صيغة F3 لم تسبب فى إنطلاق سريع للعقار مقارنة بالصيغة المرجعية التي قد تؤدي إلى آثار جانبية عالية للمريض.