Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Development and evaluation of nanoformulations loaded wafers for topical application of some phytopharmaceuticals

Thesis submitted to Department of Pharmaceutics
Faculty of Pharmacy - Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements for the degree of

Master of Science
In

Pharmaceutics

By

Nouran Mohamed Atia Hassan Saleh
B.Sc. in Pharm.Sci, University of Alexandria, 2012

2017

P.U.A. Library
Faculty of Ph.D.m
Serial No : 209
Classification : 615.1

الملخص العربى

تطوير و تقييم رقائق موضعية محملة بصياغات نانوميترية لبعض الأدوية العشبية

يعد الجلد اكبر عضو فى جسم الانسان حيث انه يقوم بوظائف عديدة مثل حماية الجسم من دخول المواد الكيميائية و الميكروبات و يعتبر حائل لمنع فقدان السوائل و الاملاح بالاضافة الى تنظيم درجة حرارة الجسم. يتميز الجلد بمساحة سطح عالية تؤهله لان يكون وسيلة جيدة لتوصيل الدواء.

قد تم توجيه اهتمام ملحوظ فى مجال الصيدلة لاستخدام الصياغات النانومترية فى التوصيل الدوائى الى الجلد وذلك فى حالة العلاج، التشخيص، الوقاية او في مجال التجميل. الهدف الرئيسى من استخدام هذه الصياغات هو تخطى حاجز الجلد للوصول الي المكان المرجو فى طبقات الجلد مثل الوصول إلى الطبقة القرنية بالإضافة إلى الانسجة العميقة.

ملايين من الناس حول العالم يعانوا من الجروح سواء الحادة أوالمزمنة و حيث اصبح علاجها مشكلة صحية كبيرة. الهدف الرئيسى فى علاج هذه الجروح هو الوصول للالتأم السريع للجلد. تحدث قرح القدم السكرية فى حوالى 15 % من اجمالى مرضي السكرى. يعد الأعتلال العصبى و الأعتلال الوعائى من العوامل الرئيسية فى تأخر التأم الجروح في حالة المرضي المصابين بالسكرى.

تمثل غيارات الجروح قطاع مهم في الرعاية الصحية الطبية و الصيدلية. حيث ان دورها يتمثل فى الحفاظ على الجرح جاف و السماح لتبخير افرازات الجرح و منع دخول البكتريا الضارة الى سطح الجرح. و قد تم التوصل إلى ان توافر بيئة دافئة رطبة و وجود الاوكسجين حول الجرح يساعد على الألتأم بنجاح و اكثر سرعة.

تعد الرقائق من الصياغات المستحدثة و التي يتم تحضيرها عن طريق التجفيف بالتجميد لمحلول البوليمر و الهلام لانتاج جسم مسامى صلب يتم وضعه بسهولة على سطح افرازات الجرح. استعمال الرقائق لتوصيل الدواء لعلاج الجروح يوفر كثير من المميزات مثل المحافظة علي بيئة رطبة و امتصاص كميات كبيرة من افرازات الجروح و ذلك بسبب مساميتها العالية. عند وضع هذه الرقائق علي سطح الجرح ، تتحول هذه الرقائق الى سائل عالي اللزوجة أوهلام عند امتصاص افرازات الجروح وتثبت في موضعها لوقت اطول.

قد تم توجيه اهتمام ملحوظ الي تطوير انظمة توصيل دوائية جديدة تقوم علي الادوية العشبية لما لها من قدرة علاجية هائلة. لذلك قد تم اختيار الديوزمين كعقار نموذجى لهذه الدراسة. يتسم الديوزمين بانه شحيح الذوبان فى الماء، و يعتبر عمليا لا يذوب في معظم المذيبات العضوية. يتصف الديوزمين بان له صفات مضادة للالتهاب و مضادة للاكسدة لذا فإن استعماله بصورة موضعية يعد استعمالا واعدا لكنه يعانى من نفاذية ضعيفة للجلد و ذلك نتيجة صفاته الفيزيائية الغير مرغوب فيها.

تهدف هذه الدراسة الى تطوير و تقييم بلورات نانوميترية لعقار الديوزمين و ذلك عن طريق استخدام وسيلة بسيطة للتحضير ذات تكلفة منخفضة و هي الترسيب، و تقييم بعض المثبتات المختلفة بتركيزات مختلفة للوصول الي بلورات نانوميترية اكثر ثباتا. بالاضافة الي استخدام اكثر من وسط للذوبان للتفريق و التميز بين الصياغات المختلفة.

تهدف هذه الدراسة ايضا الى تحميل البلورات النانوميترية لعقار الديوزمين في صورة نظام توصيل دوائى اكثر ثباتا ذو التصاق حيوى للغشاء المخاطى يسمى بالرقائق. يتم استخدام نظام التجفيف بالتجميد (التجفيد) في تحضير هذه الرقائق و سوف يتم دراسة بعض المتغيرات مثل نوع البوليمر، طريقة التحميل و نوع و تركيز العامل الوقائى اثناء التجفيف بالتجميد. بالاضافة إلى تقييم هذه الرقائق فى علاج قرح الجلد الناتجة عن مرض السكرى فى الجرذان المصابة بالسكرى، نتيجة حقنها بعقارالستربتوزوتوسين و مقارنة نتائج هذه الرقائق مع بللورات الدوزمين النانومترية المحملة فى صورة هلام و الرقائق الخالية من العقار.

و تم تقسيم هذا العمل إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول: تطوير و توصيف بلورات الديوزمين النانوميترية:

تم تحضير بلورات نانوميترية من عقار الديوزمين بطريقة بسيطة تسمى الترسيب عن طريق استخدام انواع و تركيزات مختلفة من المثبتات. تم تقييم التحضيرات المختلفة عن طريق وجود اى تغيير فى حجم و شكل الجزيئات عن طريق الميكروسوب الضوئى و الميكروسكوب الاليكترونى. تم تقييم اكثر من وسط للذوبان للتمييز فى معدل الذوبان بين للتحضيرات المختلفة. و بالإضافة إلى تقييم بعض التحضيرات المختارة لحدوث اى تغيير فى معدل الذوبان و حجم الجزيئات لمدة ستة اشهر.

قد اظهرت النتائج ما يلى:

1. يمكن تحضير الديوزمين فى صورة بلورات نانومترية بطريقة بسيطة تسمى الترسيب باستخدام اجهزة بسيطة متوفرة فى اى مصنع دوائى.
2. تم استخدام مثبتات مختلفة فى التحضير و قد اظهرت النتائج ان الصياغات الاكثر ثباتا يمكن تحضيرها عن طريق استخدام الهيدروكسى بروبايل ميثيل سيللوز بتركيز (بوليمر:ديوزمين 1:1) و عند قياس حجم الجزيئات وجد انه (276.9±16.49 nm) و ايضا فى حالة استخدام الميثيل سيللوز بنفس التركيز تكون بلورات فى حجم (295.8+9.77 nm).
3. قد تم اختيار borate buffer pH10 كوسط الذوبان للتمييز بين الصياغات المختلفة لبلورات الديوزمين النانومترية حيث انه وجد عند استخدام Ortho phosphate buffer pH 12 ادى إلى معدلات ذوبان سريعة فى كل الصياغات و عدم القدرة على التمييز بين الصياغات المختلفة مما ادى إلى ظهور نفس معدل الذوبان لكل الصياغات.
4. عند استخدام المانيتول بتركيز 1%w/w ادي الي تكوين بلورات نانومترية اكثر قبولا عند مقارنتها ببلورات محضرة بتركيزات مانيتول اخرى.
5. قد تم دراسة الثبات لهذه البلورات المجففة لمدة ستة اشهر و اظهرت النتائج ان الجزيئات قد احتفظت بحجم النانومع عدم تغير فى معدل الذوبان خلال تلك المدة.

الفصل الثاني: صياغة و تقييم معملى لرقائق موضعية محملة ببلورات الديوزمين النانومترية.

تم تحميل بلورات الديوزمين النانومترية فى صورة رقائق. تم استخدام مزيج من الالجينات الصوديوم و الجيلاتين بتركيزات مختلفة (2.25/0.75 and 1.5/1.5) حيث ان استخدامهم معا اظهر نتائج واعدة عن استخدام كل منهما بمفرده. . قد تم فحص تأثير كل من الجلسرين و المانيتول على الخصائص الفيزيائية للرقائق المحضرة و قد تم ايضا دراسة تأثير تركيز العامل الوقائى أثناء التجفيف بالتجميد. تم تقييم التحضيرات المختارة هن طريق معدل الذوبان و الالتصاق المخاطى و قد تم فحص الشكل الخارجى للرقائق عن طريق الميكروسكوب الاليكترونى الماسح. بالاضافة إلى تعيين حجم الجزيئات داخل الرقائق لرؤية مدى تأثير التجفيف بالتجميد على حجم البلورات النانومترية.

اظهرت النتائج ما يلى:

1. يمكن استخدام التجفيف بالتجميد لتحضير رقائق لها القدرة على الالتصاق بالاغشية المخاطية بنجاح عن طريق استعمال الجلسرين بتركيز w/w 10% و المانيتول كعامل وقائى اثناء التجفيف بالتجميد بتركيز 1% w/w من الحجم النهائى.
2. و قد اظهرت النتائج ان تحميل بلورات الديوزمين فى الرقائق عن طريق استخدام البلورات النانومترية المجففة مسبقا اظهرت نتائج فيزائية اكثر قبولا.
3. قد حافظت الرقائق المحملة بالميثيل سيللوز على شكلها عند مقارنتها بالرقائق المحملة بالهيدروكسى بروبايل ميثيل سيللوز حيث انها تتحول إلى هلام فى خلال اول ساعة مما يؤدى إلى إعاقة استعمالها فى علاج جروح الجلد و الحروق.

4. عند استعمال مزيج من الالجينات الصوديوم و الجيلاتين بتركيز 1.5/1.5 اظهر تحسن ملحوظ فى تأخير معدل التأكل و زيادة القدرة على الالتصاق بالأغشية المخاطية و ذلك عند مقارنتها بالمزيج الاخر المحضر بتركيز 2.25/0.75.
5. تعد الرقائق صورة دوائية لديها القدرة على المحافظة على حجم البلورات الناتومترية لعقار الديوزمين.

الفصل الثالث: التقييم الحيوى للرقائق المحملة ببلورات الديوزمين الناتومترية لعلاج قرح الجلد فى الجرذان المصابة بمرض السكرى.

يهدف هذا الفصل إلى قدرة عقار الاستربتوزوتوسين على إصابة الجرذان بمرض السكرى و تقييم الرقائق المحملة بالديوزمين فى صورة بلورات ناتومترية لعلاج قرح الجلد فى الجرذان المصابة بمرض السكرى و مقارنتها ببلورات الديوزمين الناتومترية المحملة فى صورة هلام و مقارنتها ايضا مع رقائق الالجينات التى لا تحتوى على ديوزمين.

اظهرت النتائج ما يلى:

1. يمكن إصابة الجرذان بمرض السكرى عن طريق جرعة واحدة من عقار الاستربتوزوتوسين (55 mg/Kg body weight) بالحقن في البطن داخل الغشاء البريتونى.
2. قد تم ملاحظة نقص فى وزن الجرذان المصابة بالسكرى خلال الدراسة.
3. عند مقارنة استخدام نفس الصياغات محملة فى صورة رقائق او هلام اظهرت النتائج ان استخدام الرقائق لها تأثير اسرع على التئام القرح.
4. قد ادت الرقائق المحملة ببلورات الديوزمين الناتومترية على الالتئام فى مساحة سطح القرح بنسبة 98.23%.