Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Study on Some Novel Ocular Drug Delivery Systems

Thesis submitted to Department of Pharmaceutics

Faculty of Pharmacy - Alexandria University

in partial fulfillment of the requirements for the degree of

Doctor of Philosophy

in

Pharmaceutical Sciences
(Pharmaceutics)

by

Noha Soliman Hassan Ali El-Salamouni

M.D. Pharm. Sci., Faculty of Pharmacy
Alexandria University, 2011

2015

الملخص العربى

صياغة المستحضرات ذات الأساس الدهني ممتدة المفعول لها انتشار واسع كوسيلة لوصول الدواء الى مكان تأثيره المحدد مع زيادة فى إتاحتة الحيوية. هذه الصياغات توفر بقاء الدواء فترة طويلة علي سطح العين و ذلك لوجودها علي هيئة جزيئات نانونية، اضافة الى ذلك فإنها تبطأ عملية تخلص العين للصياغة.

عملية تطوير الصياغات التي تستعمل في العين تواجه العديد من المشاكل نظرا لكفاءة تخلص العين من السوائل الزائدة التى تؤدي الى سرعة التخلص من المحاليل التي تقطر بالعين.

هناك عاملان أساسيان يحددان الإتاحة الحيوية لأدوية العين و هما: زمن بقاء الصياغة على سطح العين و نفازية القرنية. الجزيئات النانونية ذات القواعد الدهنية تستطيع أن تحسن الإتاحة الحيوية لأدوية العين و ذلك بتحقيق المتطلبين السابق ذكرهما.

تم إختيار عقار ترترات البروميندين كنموذج لتحضير جزيئات نانونية دهنية للاستخدام في العين لعلاج مرض الجلوكوما.

تتكون الرسالة من ثلاثة اجزاء:

الجزء الأول بعنوان:

جزيئات نانونية صلبة الدهون محملة بالبروميندين للإستخدام فى العين: تقييم معملى و تقييم على حيوانات التجارب

يهدف هذا الجزء الى تحضير جزيئات نانونية محملة بالبروميندين بإستخدام دهون صلبة مختلفة مثل: الكمبريتول ATO 888، البريسيرول ATO 5 و الجليسريال مونو ستياريت. لزيادة ثبات هذه الصياغة يستخدم Poloxamer 188 كمادة إستحلاب و ذلك للحصول علي ضغط عين منخفض لفترة طويلة.

تم تقييم الخواص الفيزيائية الكيميائية للجزيئات النانونية صلبة الدهون المحضرة بإستخدام تركيزات مختلفة من الدهون و منشطات السطوح. تم إختيار الصياغة الأمثل لإجراء المزيد من التجارب المعملية و تجارب علي أعين الأرانب. تم تعيين الاتى للصياغات: حجم الجزيئات، معامل عديد الإنتشار، كفاءة الإحتواء و إنطلاق الدواء معمليا.

دلت النتائج علي أن الجليسريال مونو ستياريت و البريسيرول، المستخدمان كدهون صلبة بتركيز ٤٪ إضافة إلى ٠,٠٥٪ من P188 كمادة إستحلاب، تمثل أحسن صياغة لإحتواء البروميندين الكاره للماء.

الصياغات SLNs المحضرة أظهرت تناسق فى حجم الجزيئات فى مقياس النانونية أقل من ٥٠٠ نانو ميتر و هو المناسب للإستخدام فى العين، كما أظهرت كفاءة إحتواء جيدة و إنطلاق الدواء لمدة طويلة مقارنة بمحاليل العين للدواء الموجودة بالأسواق و كذا معلقات الدواء.

الصياغة GMS 05 SLNs المحملة بالدواء و التى لها جهد الزيتا ذو قيمة مرتفعة و الأكثر من ناحية إنطلاق الدواء المعملى لمدة طويلة تم إختيارها للفحص بإستخدام الميكرسكوب الإلكترونى النافذ لرؤية الجزيئات الكروية ذات السطح الأملس. تم إستخدام المسح الحرارى التفاضلى للصياغة (SLNs) المختارة لتعيين إمكانية حدوث أى تفاعلات بين الدواء و الدهون المستخدمة. كذلك تم دراسة تأثير تخزين الصياغات على حجم الجزيئات، معامل عديد الإنتشارو كفاءة إحتواء الدواء.

أظهرت نتائج المسح الحرارى التفاضلى، إختفاء قمة منحنى إمتصاص الحرارة للدواء فى الصياغة GMS 05 مما يوضح أن الدواء موزع في القاعدة الدهنية في حالة غير بللورية. ظهر جليا نمو للجزيئات خلال فترة التخزين لمدة ثلاثة شهور للصياغة المختارة و لكن متوسط حجم الجزيئات ظل في حدود الحجم النانونى أقل من ٥٠٠ نانو ميتر.

دراسة كمية الدواء الموجود في الصياغة GMS 05 أثبت حدوث طرد للدواء من الجزيئات خلال فترة التخزين نتج عنه زيادة فى تنسيق التركيب البللورى للدهون الصلبة.

أجريت دراسة نفاذية الدواء بإستخدام القرنية المفصولة من أعين الأرانب، كذلك إختبار مدى تحمل أعين الأرانب للصياغات، إختبار مقاطع هستولوجى من أنسجة أعين الأرانب و كذلك تعيين مدى الإنخفاض في ضغط العين للصياغة SLNs المحملة بالدواء.

الصياغة GMS 05 أظهرت نفاذية في القرنية جيدة ($P = \pm$ ١,٠٤٨) . كما حدث تركيز للصياغة SLNs في الغرفة الأمامية للعين بعد نفاذها من القرنية تعمل كمخزن يخرج منه الدواء لإعطاء إنطلاق لمدة طويلة.

حدث إنخفاض ملحوظ فى ضغط أعين الأرانب نتيجة لإستخدام الصياغات المختارة مقارنة بمحلول العين للدواء الموجود بالأسواق (-10.03 ± mmHg) و تحملت أعين الأرانب الصياغات دون حدوث أى التهابات.

نستنتج من نتائج الجزء الأول للرسالة أن الصياغة SLNs واعدة لتوصيل الدواء للعين و لتحسين تأثيره العلاجى.

الجزء الثانى بعنوان:

الدهون الحاملة ذات التركيب النانونى المحملة بالبروميندين للإستخدام فى العين: تقييم معملى و تقييم على حيوانات التجارب

تم في هذا الجزء تحضير دهون حامله ذات تكريب نانوني محملة بالبروميندين (NLCs) بإستخدام خليط من الدهن الصلب و الدهن السائل. الدهن الصلب المستخدم هوالجليسريال مونو ستياريت، يستخدم إما بمفرده أو كخليط مع الكمبريتول ATO 888 أو البريسيرول ATO 5. أما الدهن السائل فهو إما زيت الخروع أو المجليول 812 N.

تم تقييم الصياغات المحملة بالدواء بتعيين حجم الجزيئات، معامل عدد الإنتشار، جهد الزيتا، كفاءة الأحتواء و إنطلاق الدوأء معمليا. دلت النتائج أن الصياغات لها الحجم النانونى، أحادى الواسطة تتحملها العين، لها جهد زيتا يزيد عن ٣٠ و لها كفاءة إحتواء جيدة. إضافة دهن سائل للدهن الصلب فى الصياغات نتج عنه احجام جزيئات صغيرة و إنطلاق أسرع للدواء مقارنة بالصياغة الأمثل المحضرة فى الجزء الأول من الرسالة (GMS 05 SLNs).

تم إختيار الصياغتين GMS-C و GMS-M للمزيد من التقييم المعملى و التجارب على الحيوانات و ذلك لأن لك لأن نطلاق الدواء منهما يمتد لفترات طويلة مقارنة بالصياغات الأخرى. أستخدم الميكرسكوب الإلكترونى النافذ لتوضيح شكل الجزيئات للصياغات المختارة. كما أجريت على الصياغتان دراسة المسح الحرارى التفاضلى و تم دراسة تأثير تخزينهما على ثبات الصياغات.

أوضح الميكرسكوب الإلكترونى النافذ أن الجزيئات كروية ذات سطح أملس. كما دل المسح الحرارى التفاضلى أن الصياغات لها معامل بللورى منخفض و هو ١٧,١٢ و ٣,٥٦٪ للصياغتين GMS-C و GMS-M على التوالى، دلالة على التوزيع الجيد للدواء فى القاعدة الدهنية.

حدث نمو فى الجزيئات للصياغة NLCs بعد التخزين لمدة ثلاثة أشهر و لكن ظلت أحجام الجزيئات أقل من ٥٠٠ نانو ميتر، لم تتغير كفاءة الإحتواء خلال فترة التخزين مما جعل هذه الصياغة أفضل من الصياغات النانونية الدهنية الصلبة و ذلك لعدم طرد الدواء من الجزيئات أثناء التخزين.

تم تقييم NLCs بتعيين النفاذية فى القرنية و مدى تحمل العين للصياغة ثم الإختبار الهستولوجى لأنسجة العين و تعيين الأنخفاض فى ضغط العين. أعطت الصياغة GMS-C معامل نفاذى GMS 05 SLNs (١,٠٤٨ ± ٠,٢٢٣).

أحدثت الصياغتين NLCs إنخفاض ملحوظ في ضغط العين بإستخدام أعين الأرانب ذات ضغط طبيعى. لم تحدث الصياغات أى إلتهابات بالعين. إضافه إلى ذلك فقد أوضحت الصياغة GMS-C إنخفاضا ملحوظا فى ضغط العين مع وجود كمية كبيرة من NLCs مركزة فى أنسجة العين تعطى زيادة فى تأثير الدواء. نستنتج من ذلك أن الصياغات NLCs المحضرة يمكن

إستخدامها فى العين للحصول على تأثير لمدة طويلة مقارنة بمحاليل العين للبروميندين الموجودة بالأسواق و كذلك لصياغات الدهون الصلبة النانونية.

الجزء الثالث بعنوان:

تأثير التعقيم بالبخار عند حرارة عالية على الثبات الفيزيائى لجزيئات الدهون الصلبة النانونية و التركيب النانونى للدهون الحاملة

تم إختيار الصياغات الأمثل المحضرة فى الباب الأول و الثانى (SLNs و NLCs) و تم تقييم الثبات الفيزيائى لهما بعد تعقيمهما بالبخار عند حرارة ١٢١°م لمدة ١٥ دقيقة.

تم دراسة تأثير التعقيم بالبخار على شكل، حجم الجزيئات، معدل عديد الإنتشار، جهد الزيتا، كفائة الإحتواء للصياغات المختارة و تم مقارنة النتائج بمثيلاتها للصياغات التى لم تجرى عليها عملية التعقيم. وجد أن كلا الصياغتان GMS-C و GMS 05 ثابتتان بعد التعقيم عند١٢١°م لمدة ١٥ دقيقة. أنتجت عملي التعقيم جزيئات أقل من ٥٠٠ نانو ميتر، و هى مناسبة للإستخدام فى العين. العينات المعقمة أظهرت تفوقا على العينات التى لم تجرى عليها عملية التعقيم و ذلك للزيادة فى قيمة جهد الزيتا عقب التعقيم بالبخار مما يعطى ثباتا فيزيائيا أفضل. إضافة إلى زيادة كمية البروميندين الموجودة فى كلتا الصياغتين.

درست لزوجة الصياغتين (SLNs و NLCs) قبل و بعد التعقيم. وجد أنه بعد عملية التعقيم قلت لزوجة الصياغتين. اللزوجة المنخفضة للنظم الغروية تضيف مميزات للإستخدام في العين و للحصول على إستجابة أفضل من المريض.

دراسة تأثير التخزين على الثبات الفيزيائى للعينات المعقمة أسفرت عن زيادة في حجم الجزيئات و معدل عديد الإنتشار مصاحبة لتقليل جهد الزيتا. أما النسبة المئوية لكفاءة إحتواء البروميندين فى الصياغة فلم تتغير خلال فترة التخزين. فعالية كلوريد البنزلكونيوم كمادة حافظة فى الصياغات المحتوية على منشطات السطوح الغير أيونية P188 كعامل مثبت تم أيضا دراستها. أثبتت نتائج الدراسة أن كلوريد البنزلكونيوم فعال عند التركيز المستخدم ل P188 فى كلتا الصياغتين.

نستنتج من ذلك أن التعقيم بالبخار عند درجات حرارة عالية و كذلك إستخدام كلوريد البنزلكونيوم نتج عنهما صياغات (SLNs و NLCs) ثابتة فيزيائيا و معقمة.