

الملخص العربي

"صياغة وتقييم وسيلة توصيل مستحدثه لسكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد

البيريديوكسين"

لقد إكتسب توصيل العقار للدم عن طريق الأنف إهتماماً كبيراً في الآونة الأخيرة. وذلك لما له من مزايا عديدة تفوق غيره من الطرق المستخدمة لتوصيل العقاقير. وتشمل هذه المزايا: الإمتصاص السريع للدواء، تفادي الأيض الكبدي المباشر للأدوية، بالإضافة إلى إمكانية توصيل الدواء إلى السائل المخي الشوكي. ولكن من عيوب هذه الطريقة أن عملية التنظيف المخاطي الهدبي للأنف تقلل وقت بقاء الأدوية المعطاه عن طريقه وكذلك النفاذية القليلة للأدوية خلال الغشاء المخاطي للأنف تجعل من الصعب توصيل هذه الأدوية.

ولقد تبنى العلماء طرقاً بديلة للتغلب على هذه المشاكل. وتشمل الطرق البديلة: إستخدام صياغات تلتصق بالغشاء المخاطي للأنف وإستخدام مواد كيميائية لتحسين نفاذية العقار. بالإضافة إلى الأنظمة الغروية الناقلة للعقار والتي تعتبر من الطرق الواعدة البديلة للتوصيل عن طريق الأنف.

يعتبر عقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين الاختيار الأول للتغلب على أعراض القي والغثيان المصاحبة لفترة الحمل وذلك وفقاً لما أقرته الكلية الأمريكية لأطباء النساء والتوليد. و لكن نظراً لما تعانيه المنتجات المتاحة عن طريق الفم من عيوب تتعلق بالحركية الدوائية ونظام الجرعات، لذلك استهدفت الدراسة في هذه الرسالة إلى تحميل عقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين داخل حويصلات البيلووزوم النانومترية وتوصيلها بواسطة السوائل التي تتحول إلى هلاميات بتأثير الحرارة عن طريق الأنف وذلك بغرض تحسين معدل امتصاص كلا العقارين وتسهيل طريقة تناوله للمريض ليصل الى مره واحده في اليوم او مرتين على الاكثر.

وعلى هذا الأساس فقد احتوت الرسالة على ثلاثة فصول:

الفصل الأول : صياغة وتقييم البيلووزومات المحملة بعقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين

باستخدام تصميم ال بوكس بيهنكن.

الفصل الثاني : صياغة وتقييم سائل تحول إلى هلاميات بتأثير الحرارة للإلتصاق بالغشاء المخاطي للأنف

محتوية على عقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين.

الفصل الثالث: دراسة الإتاحة الحيوية لعقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين من بعض

الصيغ المختارة.

الفصل الاول

صياغة وتقييم البيلوزومات المحملة بعقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد

البيريديوكسين باستخدام تصميم ال بوكس بينهنكن

يتناول هذا الفصل دراسة توافق عقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين مع مكونات البيلوزومات عن طريق المسح التفاضلي الحراري و التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء.

اشتملت الدراسة في هذا الفصل ايضا على صياغة البيلوزومات المحملة بعقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين باستخدام مادة دهنية فسفورية (الليسيثين) بتركيزات (١، ٣ و ٥ %) و كولات الصوديوم بتركيزات (٥، ٧,٥ و ١٠ %) و الكوليستيرول بتركيزات (١٥، ٣٠ و ٥٠ مجم) و تم تحضير الحويصلات النانومترية بطريقة إمامة الطبقة الرقيقة.

تم تقييم الحويصلات المحضرة من حيث قياس المحتوى الكمي من كلا العقارين، و ايضا قياس حجمها باستخدام تشتت الضوء الديناميكي. كما تم تحديد شحنتها باستخدام تقنية زيتا المحتملة. وتمت دراسة إنطلاق عقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين من البيلوزومات المختلفة باستخدام أغشية السيلوفان كفاصل بين الجانب المعطى و المستقبل باستخدام محلول محاكي لإليكتروليت الأنف عند أس أيروجيني قدره ٥,٥ ودرجة حرارة $37 \pm 0,5$ م لمدة ٨ ساعات. ايضا تمت دراسة نفاذية العقارين خلال الغشاء المخاطي لأنف الجمل عند درجة حرارة $37 \pm 0,5$ م باستخدام محلول فوسفات ملحي منظم ذو أس أيروجيني قدره ٦,٤ لمدة ٢٤ ساعة.

تم اختيار الصيغة المثلى من خلال تطبيق برنامج Design Expert، و تقييم شكلها عن طريق تصويرها باستخدام المجهر الإلكتروني النافذ. تم أيضا دراسة الثبات للصيغة المثلى وذلك بقياس كفاءة الإحتواء، حجم الحويصلات و شحنتها باستخدام تقنية زيتا المحتملة شهرياً لمدة ثلاثة أشهر.

وقد أوضحت النتائج ما يلي:

- أثبتت النتائج أن كلا العقارين لا يتفاعلان مع أي من مكونات حويصلات البييلوزومات النانومترية المحتوية على املاح الصفراء.
- تم تحميل عقار سكسينات الدوكسيلامين بنجاح على البييلوزومات بكفاءة إحتواء تتراوح ما بين ٤٣,٩٧ إلى ٨٣,٨٤٪. كما تم تحميل عقار هيدروكلوريد البيريديوكسين بنجاح على البييلوزومات بكفاءة إحتواء تتراوح ما بين ٢٣,٠٣ إلى ٧٦,١١٪.
- كان حجم الحويصلات المحضرة يتراوح بين ٢٣١,١٤ و ٤١٤,٧٧ نانومتر وكان أصغرها حجماً هي الصيغة B2 بينما كان أكبرها حجماً هي الصيغة B7.
- كانت شحنة الحويصلات تتراوح بين - ٢١,٣٥ و - ٣٣,٣١ مل فولت وكان أقلها شحنة هي الصيغة B10 بينما كان أعلاها شحنة هي الصيغة B6.
- أظهرت النتائج أن معدل إنطلاق عقار سكسينات الدوكسيلامين من كل البييلوزومات المحضرة أقل من محلول سكسينات الدوكسيلامين ذاته. كما اتبع عقار هيدروكلوريد البيريديوكسين نفس النهج. وقد تبين أن إنطلاق كلا العقارين من معظم البييلوزومات يتبع نظام معادلات هيجوتشي للإنتشار.
- أوضحت دراسة النفاذية أن كل البييلوزومات المحضرة لها القدرة على اختراق الغشاء المخاطي للأنف أكثر من محلول العقارين و كان معدل النفاذية لعقار سكسينات الدوكسيلامين يتراوح بين ١٢٦,٠٤ و ٤٢٣,٣٠ ميكروجرام/سم^٢. و معدل النفاذية لعقار هيدروكلوريد البيريديوكسين يتراوح بين ١٠٠,٠٤ و ٣٤٧,٤٩ ميكروجرام/سم^٢.
- أظهرت الدراسة ان الصيغه المثلى المحضرة باستخدام (٢,٠٩٪ ليسيثين و ٦,٣٧٪ كولات الصوديوم و ٣١,٧١ مج كوليستيرول) كان لها كفاءه احتواء ٥٩,١٨٪ من عقار سكسينات الدوكسيلامين و كفاءه احتواء ٤١,٦٣٪ من عقار هيدروكلوريد البيريديوكسين، و ذات حجم ٢٤٣,٢٣ نانومتر و شحنة - ٣١,٣٣ مل فولت. كما كانت الكمية التراكمية المختزقة للغشاء المخاطي للأنف ٣٤٧,٩٢ ميكروجرام/سم^٢ من عقار سكسينات الدوكسيلامين بينما كانت الكمية التراكمية المختزقة للغشاء المخاطي للأنف ١٥٩,٤٠ ميكروجرام/سم^٢ من عقار هيدروكلوريد البيريديوكسين.
- أظهر تصوير الصيغة المثلى للبييلوزومات باستخدام المجهر الإلكتروني النافذ أنها دائرية ومنتظمة الشكل و منتشرة بدون تكتلات.

- أثبتت الدراسة ثبات الصيغة المثلى عند تخزينها لمدة ثلاثة أشهر ومن ثم أختيرت هذه الصيغة كى يتم وضعها فى هلاميات و دراسة كفاءتها الحيوية.

الفصل الثانى

صياغة وتقييم سوائل تتحول إلى هلاميات بتأثير الحرارة للإلتصاق بالغشاء المخاطى للأنف محتوية على عقارى سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين

إشتملت الدراسة فى هذا الفصل على دراسة توافق عقارى سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين مع البوليمرات المستخدمة فى صياغة السوائل التى تتحول إلى هلاميات بتأثير الحرارة عن طريق المسح التفاضلى الحرارى والتحليل الطيفى باستخدام الأشعة تحت الحمراء.

كما يتناول هذا الفصل أيضاً إدراج الصيغة المثلى وكذلك محلول العقارين فى سوائل تتحول إلى هلاميات بتأثير الحرارة باستخدام خليط من بولكسمار ٤٠٧ بتركيز ٢٠٪ وبولكسمار ١٨٨ بتركيز ١٠٪ مع البوليمرات التى تساعد على الإلتصاق بالغشاء المخاطى للأنف وهى هيدروكسى بروبييل ميثيل سيليلوز بتركيزين (٠,٥٪ و ٠,٧٥٪) ، و كاربوبول ٩٧١ بتركيزين (٠,٢٪ و ٠,٣٪) . وقد تم استخدام مواد حافظة عبارة عن خليط من الميثيل بارابين بتركيز ٠,١٪ والبروبيل بارابين بتركيز ٠,٠١٪. وكانت جميع الصيغ محتوية على العقار بتركيز ٤ مجم/ملى.

وقد تم تقييم الصيغ المحضرة من حيث الفحص البصرى، التجانس، القدرة على الإنتشار، قيمة الأس الأيدروجينى، فحص الخواص الفيزيية باستخدام جهاز اللزوجة، درجة حرارة التحول إلى هلام وقوة الإلتصاق بالغشاء المخاطى. وتمت دراسة الإنطلاق وكذلك النفاذية لكلا العقارين من الصيغ المختلفة باستخدام خلايا فرانز للنفاذية تحت نفس الظروف السابقة بالإضافة إلى دراسة فحص الأنسجة.

وقد أوضحت النتائج ما يلى:

- هناك توافق بين عقارى سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين والبوليمرات المستخدمة ولا يوجد أى تفاعل بينهم.
- كانت كل الصيغ المحضرة جيدة الشكل وكانت الصيغ المحتوية على محلول العقارين شفافة أما تلك المحتوية على البيلوزومات المحملة بالعقارين فكانت معتمة ولم يلحظ وجود فقائيع هوائية. وكانت قيم الأس الأيدروجينى لجميع الصيغ فى النطاق المسموح به للأنف. كما أوضحت النتائج أن الصيغ المحتوية على العقارين سواء فى صورة محلول أو محملاً على البيلوزومات تتمتع بنسب تجانس جيدة. كما تميزت جميع الصيغ بالقدرة العالية على الإنتشار بعد تحولها إلى هلام.
- كانت درجة حرارة التحول إلى هلام لجميع الصيغ تتراوح من ٢٨,٩٥ إلى ٣٠,٦٨ م° وبذلك تعتبر مناسبة للتعاطى عن طريق الأنف.

- أظهرت النتائج أن الصيغ المكونة من الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز بعد تحولها إلى هلام كانت لها قوة التصاق ملحوظة عن باقي الصيغ يليها الصيغ المكونة من الكاربوبول .
 - أظهر فحص الخواص الفيزيائية للصيغ المختلفة بعد تحولها إلى هلام أنها تتبع نظام السرعة الفيزيائية الطرية.
 - أظهرت النتائج ان الصيغ المحتوية علي العقارين محملين علي البيلوزومات لهم نسبة انطلاق اقل ونفاذية اعلي من الصيغ المحتوية علي محلول العقارين.
 - أظهرت نتائج تجارب انطلاق ودراسة النفاذية ان الصيغ المحضرة من هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز كانت لها نسبة انطلاق ونفاذية أقل من الصيغ المحضرة من الكاربابول وذلك يرجع الي ارتفاع لزوجة الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز ولكن مع زيادة تركيز البوليمر في كلا الحالتين يظهر انخفاض في انطلاق الدواء.
 - ولقد تم التوصل اخيرا الي ان البيلوزومات المحملة بالعقارين في الكاربابول بتركيز ٠,٢ % (F5) كان لديها اعلي نسبة نفاذية واقل نسبة انطلاق.
 - أظهرت نتائج فحص الانسجة ان الصيغة (F5) ليست لها أي اثار تهيجية و يمكن احتمالها عند وضعها بالأنف و انها امنة الاستخدام.
- فبناءا علي ما تقدم تم اختيار البيلوزومات المحملة بالعقارين في بوليمر الكاربابول بتركيز ٠,٢ % (F5) للفصل الثالث لاختبارها في جسم الفئران لدراسة الإتاحة الحيوية للعقارين.

الفصل الثالث

دراسة الإتاحة الحيوية لعقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين من بعض

الصيغ المختارة

تم في هذا الفصل دراسة الإتاحة الحيوية لعقاري سكسينات الدوكسيلامين وهيدروكلوريد البيريديوكسين لكل من الصيغتين (F1) و (F5) المعطيتين عبر الأنف و ايضا محلول العقارين المعطى بالفم. وقد أجريت الدراسة على ثماني عشر فئرا بواقع ستة فئران لكل مجموعة وأستخدمت طريقة الكروماتوجرافيا السائلة مع كتلة الطيف المعدلة لتحليل العينات المأخوذة من الفئران على فترات زمنية محددة. وتم قياس مستوى العقارين في الدم، حركية كلا العقارين وحساب المقاييس الحركية لكل من الصيغ المختارة.

وتم الحصول على النتائج التالية:

- أوضحت النتائج أن طريقة التحليل كانت عالية الإنتقاء، محددة، صحيحة وحساسة حيث كان الحد الأدنى للقياس هو ١,٥ نانوجرام/ملي لعقار سكسينات الدوكسيلامين و ٠,٠٤ نانوجرام/ملي لعقار هيدروكلوريد البيريدوكسين.
- أعلى مستوى لسكسينات الدوكسيلامين في الدم كان متوسطه ٣٦٧٦,٣٣، ٤٩٠٤,٥٦ و ٦٦٣١,٤٦ نانوجرام/ملي بالنسبة لكل من محلول سكسينات الدوكسيلامين، الصيغتين F1 و F5 على التوالي. بينما كان أعلى مستوى لهيدروكلوريد البيريدوكسين في الدم متوسطه ٣٥١,٢٣، ٦٨٥,٤٤ و ٩٩٨,٧٢ نانوجرام/ملي بالنسبة لكل من محلول هيدروكلوريد البيريدوكسين، الصيغتين F1 و F5 على التوالي. وأظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود فرقاً جوهرياً بين محلول العقارين و الصيغتين F1 و F5 وأيضاً هناك فرقاً جوهرياً بين الصيغتين F1 و F5.
- كذلك كانت المساحة تحت منحنى التركيز $AUC_{(0-\infty)}$ متوسطها ٣٥٣٨٨,٩٧، ٤٩٦٦٧,٣٤ و ٨١٣٤٢,٣٦ نانوجرام/ساعة/ملي بالنسبة لكل من محلول سكسينات الدوكسيلامين، الصيغتين F1 و F5 على التوالي، بينما كانت المساحة تحت منحنى التركيز $AUC_{(0-\infty)}$ لعقار هيدروكلوريد البيريدوكسين متوسطها ٧٨٥,٢٢، ١٧٢٦,٥٦ و ٢٩٢٨,٤٢ نانوجرام/ساعة/ملي بالنسبة لكل من محلول هيدروكلوريد البيريدوكسين، الصيغتين F1 و F5 على التوالي و أثبتت نتائج التحليل الإحصائي وجود فرقاً جوهرياً بين محلول العقارين و و الصيغتين F1 و F5.
- أظهرت دراسة الحركية الدوائية تحسناً جوهرياً للإتاحة الحيوية للصيغة F5 المحتوية على البيلوزومات المحملة بعقاري سكسينات الدوكسيلامين و هيدروكلوريد البيريدوكسين حوالى ٢,٣٠ ضعف و ٣,٧٣ ضعف علي التوالي مقارنة بمحلول العقارين المعطى بالفم.
- وبذلك يمكن إعتبار البيلوزومات من الأنظمة الناقلة المناسبة لتوصيل الأدوية عبر الانف وخصوصاً لتلك الأدوية ذات الإتاحة الحيوية الضعيفة عن طريق الفم و بالتالي يمكن استخدامها لعلاج أعراض القئ والغثيان المصاحب لفترة الحمل بفعالية معززة مع تقليل الاثار الجانبية.

