

A ان تعاطى العقاقير خلال الغشاء المخاطى المبطن للفم أصبح جاذبا للأنظار خلال السنوات القليلة الماضية. هذا بسبب الميزات الخاصة بهذا الطريق من التعاطى من خلال تفاديه لظاهرة أيض الأدوية مباشرة بعد الامتصاص عن طريق الكبد عند تعاطيها عن طريق الفم وأيضا لكثافة الامداد الدموى لبطانة الفم.

ان استخدام الصيغ الهلامية لتعاطى العقاقير خلال غشاء الفم يعتبر أحد الاستراتيجيات للعلاج التى تستغل وجود العقار فى صورة ذائبة داخل الهيكل الداخلى للهلام.

يهدف هذا البحث الى صياغة أشكال صيدلية هلامية للالتصاق بالغشاء المخاطى بالفم لاثنين من العقاقير ذوا الاتاحة الحيوية المنخفضة (الدومبريدون والموزابرايد سترات) كما يهدف البحث الى دراسة تأثير المذيبات المختلفة على الغشاء المخاطى للفم الخاص بالخنازير ومحاولة ربط النتائج المستقاة من التجارب على الغشاء المخاطى بالفم الخاصة بالخنازير والأغشية المخاطية المنتجة بواسطة تكنولوجيا زراعة الأنسجة.

تنقسم الدراسة الى:

١- صياغة وتقييم صيغ هلامية للالتصاق بالغشاء المخاطى بالفم محتوية على عقار

الدومبريدون:

وانقسمت الدراسة الى :

أ- دراسة ذوبان العقار فى مجموعة من المذيبات المختلفة فى معامل الذوبان:

وقد حقق العقار أعلى ذوبانية فى ثلاثة مذيبات وهى الترانسكيوتول ؛ البولى ايثيلين جليكول ٢٠٠ والبولى ايثيلين جليكول ٤٠٠ ($0,0014 \pm 22,94$) و $0,027 \pm 7,37$ و $0,028 \pm 7,92$ ملجرام/مللى بالترتيب) وهى المذيبات القريبة فى معامل ذوبانها مع معامل ذوبان العقار.

ب- دراسة نفاذية العقار خلال الغشاء المخاطى للفم الخاص بالخنازير من المحاليل المشبعة

للعقار فى المذيبات الثلاثة الترانسكيوتول ؛ البولى ايثيلين جليكول ٢٠٠ والبولى ايثيلين

جليكول ٤٠٠:

وذلك باستخدام خلايا فرانز للدراسة النفاذية. حيث حقق المذيب الترانسكيوتول أعلى معدل نفاذية للدمبريدون بمقدار ٢,٣٢٨ ميكروجرام/سم²/ساعة .

ت- دراسة نفاذية العقار خلال الغشاء المخاطي للفم الخاص بالخنازير من المحاليل المشبعة للعقار فى مخاليط من الترانسكيوتول والماء بنسب مختلفة (٢٠ و ٤٠ و ٦٠%)
حجم/حجم):

وجد من هذه الدراسة أن نفاذية العقار فى محاليل الترانسكيوتول والماء بتركيز ٤٠ و ٦٠% جاءت أعلى من نفاذية العقار من الترانسكيوتول نفسه وذلك يرجع الى طبيعة المذيب المحبة للماء والتي ينتج عنها الاخلال بالحركية الحرارية للعقار داخل المذيب وتقليل معدل النفاذية بالتبعية.

ث- تم اختيار الخليط (الترانسكيوتول : ماء) بنسبة ٤٠% لتحضير الصيغ الهلامية للالتصاق بالغشاء المخاطي بالفم وذلك لتجنب التأثير الجانبى لاستخدام الترانسكيوتول بنسبة عالية.

ج- تم تحضير عدد ٣٢ صيغة هلامية محتوية على العقار بتركيز ٣,٥ و ٥ ملجرام/ملى (بهذه التركيزات يكون العقار فى حالة فوق مشبعة فى المحلول) ومتابعة حدوث أى تكون كريستالات للعقار داخلها. وحدث تكون الكريستالات بسبب وجود العقار فى الصورة فوق المشبعة الحرجة والتي تسبب فى تكون الكريستالات. وكانت الصيغ التي منعت تكون الكريستالات هى المختارة لدراسة خواصها وهى (D9,D10,D14,D21,D22,D25,D26,D29 & D30).

ح- تمت دراسة خواص الصيغ الهلامية كالتالى:

- ١- اختبار اللزوجة: وقد أظهرت جميع الصيغ طبيعة ذات قيمة عزم مقاسة.
- ٢- اختبار قياس قوة التصاق الصيغ الهلامية بالغشاء المخاطي للفم: باستخدام جهاز قوة الشد (Tensile strength) . حيث أظهرت النتائج أن الصيغ الهلامية المكونة من الشينوزان (D29 and D30) كانت لها قوة التصاق ملحوظة عن باقى الصيغ تليها الصيغ المكونة من صمغ الزانثان (D9 and D10).

٣- اختبار وقت البقاء على سطح الغشاء المخاطي : وذلك باستخدام الغشاء المخاطي المبطن للفم الخاص بالأبقار وجهاز الانحلال الخاص بالأقراص بعد تعديله. وجاءت النتائج متماشية مع نتائج قوة الالتصاق.

٤- دراسة انطلاق العقار من الصيغ الهلامية: باستخدام خلايا فرانز للنفاذية و أغشية السيلوفان كفاصل بين الجانب المعطى والمستقبل. وقد أظهرت النتائج انطلاق كامل للعقار من الصيغة D29 تلتها الصيغة D9 . ووجد أن كل الصيغ أظهرت انطلاقا للعقار من نوع النفاذية ماعدا الصيغتين D9 و D29 اللتا أظهرتا انطلاقا صفر الدرجة (Zero-order).

٥- دراسة نفاذية العقار من الصيغ الهلامية خلال الأغشية المخاطية للفم الخاصة بالخنازير باستخدام خلايا فرانز للنفاذية:

وجد من هذه الدراسة انه مع استخدام الصيغ الهلامية المحتوية على العقار فى الصورة فوق المشبعة ومع استخدام بلمرات الشيتوزان المعروف عنها تسريع نفاذية العقاقير خلال الأغشية المخاطية والجلد الا أن معدل النفاذية من هذه الصيغ كان أقل بكثير من معدل النفاذية للعقار من نفس المحلول المشبع. وكان أعلى معدل نفاذية مسجل من الصيغة D29 (٠,٠٤١ ميكروجرام/سم²/ساعة) التى تم اختيارها لدراسة الاتاحة الحيوية المقارنة.

٦- دراسة الثبات الكيميائى و الفيزيائى للصيغ D9,D29and D14 خلال فترة تخزين قدرها ١٢ أسبوع فى درجة حرارة ٤م:

وقد ثبت أن التحضيرات أظهرت ثباتا كيميائيا وفيزيائيا من خلال تحليل كمية العقار فى فترات زمنية مختلفة عن طريق HPLC و تحليل اللزوجة بالترتيب.

٧- دراسة الاتاحة الحيوية المقارنة بين الصيغة D29 و المنتج (موتيليم أقراص ١٠ ملجرام):

تمت الدراسة باستخدام ١٢ متطوعا من الذكور (العمر ٢٠-٢٥ سنة) ليس لهم أى تاريخ مرضى مزمن. تم عمل الدراسة باستخدام أسلوب cross-over حيث تتعاطى نفس المجموعة كلا الصيغتين على فترتين متباعدتين وذلك لتقليل الفروق الفردية.

١٧,٠٩ ± ٠,٠٠٨٤ ملجم/ملى بالترتيب) وهى المذيبات القريبة فى معامل ذوبانها مع معامل ذوبان نوبال العقار.

ب- دراسة نفاذية العقار خلال الغشاء المخاطى للفم الخاص بالخنازير من المحاليل المشبعة للعقار فى المذيبات الثلاثة البروبيلين جليكول ؛ البولى ايثيلين جليكول ٢٠٠ والبولى ايثيلين جليكول ٤٠٠:

وذلك باستخدام خلايا فرانز للدراسة النفاذية. حيث حقق المذيب البروبيلين جليكول أعلى معدل نفاذية للدمبريدون بمقدار ٠,٠١١٣ ميكروجرام/سم^٢/ساعة .

ت- دراسة نفاذية العقار خلال الغشاء المخاطى للفم الخاص بالخنازير من المحاليل المشبعة للعقار فى مخاليط من البروبيلين جليكول والماء بنسب مختلفة (٢٠ و ٤٠ و ٦٠% حجم/حجم):

وجد من هذه الدراسة أن نفاذية العقار فى محاليل البروبيلين جليكول والماء جاءت تصاعدياً مع زيادة تركيز البروبيلين جليكول وذلك جاء متماشياً مع نظرية "تأثير الشد" التى ترى أن نفاذية العقاقير تعتمد أساساً على كمية البروبيلين جليكول النفاذة خلال الغشاء التى بالتالى تقوم بشد العقار معها.

ث- تم اختيار الخليط (البروبيلين جليكول : ماء) بنسبة ٤٠% لتحضير الصيغ الهلامية للالتصاق بالغشاء المخاطى بالفم وذلك لأن الصيغ المحضرة بالتركيز ٦٠% كانت ضعيفة من حيث اللزوجة وقوة الالتصاق بالغشاء المخاطى.

ج- تم تحضير عدد ٣٢ صيغة هلامية محتوية على العقار بتركيز ٢,٥ و ٥ ملجم/ملى (بهذه التركيزات يكون العقار فى حالة تحت مشبعة فى المحلول) ومتابعة حدوث أى تكون كريستالات للعقار داخلها. وكانت الصيغ التى منعت تكون الكريستالات هى المختارة لدراسة خواصها وهى (M9, M10, M14, M22, M26 and M30)

ح- تمت دراسة خواص الصيغ الهلامية كالتالى:

١- اختبار اللزوجة: وقد أظهرت جميع الصيغ طبيعة ذات قيمة عزم مقاسة.

٢- اختبار قياس قوة التصاق الصيغ الهلامية بالغشاء المخاطي للفم: باستخدام جهاز قوة الشد (Tensile strength) . حيث أظهرت النتائج أن الصيغ الهلامية المكونة من الشينوزان (M30) كانت لها قوة التصاق ملحوظة عن باقي الصيغ تليها الصيغ المكونة من صمغ الزانثان (M9 and M10).

٣- اختبار وقت البقاء على سطح الغشاء المخاطي : وذلك باستخدام الغشاء المخاطي المبطن للفم الخاص بالأبقار وجهاز الانحلال الخاص بالأقراص بعد تعديله. وجاءت النتائج متماثية مع نتائج قوة الالتصاق.

٤- دراسة انطلاق العقار من الصيغ الهلامية: باستخدام خلايا فرانز للنفاذية و أغشية السيلوفان كفاصل بين الجانب المعطى والمستقبل. وقد أظهرت النتائج انطلاق كامل للعقار من الصيغة M9 تلتها الصيغة M30 . ووجد أن كل الصيغ أظهرت انطلاقا للعقار من نوع النفاذية (Diffusion).

٥- دراسة نفاذية العقار من الصيغ الهلامية خلال الأغشية المخاطية للفم الخاصة بالخنازير باستخدام خلايا فرانز للنفاذية:

وجد من هذه الدراسة أن نفاذية العقار من الصيغ الهلامية M9 و M30 جاء أعلى من نفاذية العقار من المحاليل المشبعة لنفس الخليط. وذلك يرجع الى تكون صورة كريستاليه من العقار في المحاليل المشبعة والتي تم اكتشافها عن طريق تحاليل ؛ تحليل المسح الحرارى المقارن و التحليل الوزنى الحرارى و تحليل امتصاص الرطوبة الديناميكي. وكان أعلى معدل نفاذية مسجل من الصيغة M9 (٠,٠٣٤ ميكروجرام/سم²/ساعة) التي تم اختيارها لدراسة الاتاحة الحيوية المقارنة.

٦- دراسة الثبات الكيميائى و الفيزيائى للصيغ M9, M30 and M14 خلال فترة تخزين قدرها ١٢ أسبوع فى درجة حرارة ٤°م:

وقد ثبت أن التحضيرات أظهرت ثباتا كيميائيا وفيزيائيا من خلال تحليل كمية العقار فى فترات زمنية مختلفة عن طريق HPLC و تحليل اللزوجة بالترتيب.

٧- دراسة الاتاحة الحيوية المقارنة بين الصيغة M9 والمنتج (فلوكبريد أقراص ٥ملجرام):

تمت الدراسة باستخدام ١٢ متطوعاً من الذكور (العمر ٢٠-٢٥ سنة) ليس لهم أى تاريخ مرضى مزمن. تم عمل الدراسة باستخدام أسلوب cross-over حيث تتعاطى نفس المجموعة كلا الصيغتين على فترتين متباعدتين وذلك لتقليل الفروق الفردية.

فى الفترة الأولى: تم وضع الصيغة الهلامية M9 خلف الشفاه العليا والسفلى للمتطوعين باستخدام ملقم خاص مه التنبيه على المتطوعين بعدم الأكل والشرب لمدة ٤ ساعات بعد وضع الصيغة وقد تم وضع الصيغة بجرعة ٢,٥ ملجرام/متطوع.

فى الفترة الثانية: تم اعطاء المنتج (فلوكسبرايد أقراص) للمتطوعين بجرعة ٥ ملجرام/متطوع.

تم سحب عينات دم وريدي مقدارها ٥ مللى من المتطوعين فى الفترات الزمنية صفر؛ ١/٢؛ ١؛ ١/٢؛ ٢؛ ٣؛ ١/٢؛ ٣؛ ١/٢؛ ٤؛ ٥؛ ٦؛ ٨؛ ١٠؛ ١٢؛ و ٢٤ ساعة وتم فصل البلازما من كل عينة لتحليلها باستخدام LC/MS.

هذا وقد جاءت النتائج كالتالى:

وجد أن الصيغة M9 قد حققت مساحة ما تحت المنحنى بمقدار ٥٩,٩٧ نانوجرام.ساعة/مللى مقارنة بالأقراص التى حققت مساحة مقدارها ٦٠,٢ نانوجرام.ساعة/مللى. كما لوحظ أن الصيغة M9 حققت تركيز أقصى فى البلازما بلغ ١٢,٥١ نانوجرام/مللى فى زمن قدره ١ ساعة فى حين بلغ التركيز الأقصى للعقار فى البلازما من الأقراص ٨,٣٦ نانوجرام/مللى فى زمن ١/٢ ساعة. وقد بلغت الاتاحة الحيوية المقارنة للصيغة D29 ١٦٠%.

من هذه النتائج يثبت أن الصيغ الهلامية المحتوية على الموزابرايد والبروبيلين جليكول حققت اتاحة حيوية أكبر من الأقراص ويمكن استخدامها كبديل فى حالة الأطفال لعلاج القىء والارتجاع المرئى.

٣- دراسة خواص الغشاء المخاطى المبطن للفم:

وقد انقسم الفصل الى:

أ- دراسة درجة امتصاص الغشاء المخاطى المبطن للقم الخاص بالخنازير لعدد من المذيبات المختلفة فى معامل ذوبانيتها:

فى هذه الدراسة تم فصل الطبقة السطحية للغشاء المخاطى للقم (Epidermis) وتجفيفها فى المجفف (Dissicator) لمدة ٢٤ ساعة حتى ثبات وزن القطع وتسجيل الأوزان. ثم تم نقع قطع الغشاء المخاطى المجفف فى عدد من المذيبات لمدة ٢٤ ساعة ثم اعادة وزن العينات وتحديد النسبة المئوية للزيادة فى الوزن.

من هذه الدراسة تم ملاحظة التالى:

- ١- وجود زيادة هائلة فى وزن الأغشية عند نقعها فى الماء حيث بلغت نسبة الامتصاص ٣٠٠%.
- ٢- كانت هناك نسبة عالية من الامتصاص فى حالات المذيبات ذات معامل الذوبان العالى مثل البروبيلين جليكول والبولى ايثيلين جليكول ٢٠٠ والبولى ايثيلين جليكول ٤٠٠.
- ٣- لوحظ حدوث نقصان فى وزن العينات مع قيم سالبة لنسبة الزيادة فى الأوزان فى حالة المذيبين الترانسكيتول و الأيزوبروبيل ميريسنتات.

ونستنتج من الدراسة التالى:

زيادة وزن عينات الغشاء المخاطى للقم فى المذيبات ذات معامل الذوبانية العالى دليل على وجود نوع من الدهون ذات القطبية من نوع phospholipids وقلة تركيز السيراميدات ذات القطبية المنخفضة. كما أن النقص فى وزن الأغشية المنقوعة فى المذيبين الترانسكيتول و الأيزوبروبيل ميريسنتات جاء نتيجة للخواص الاستخلاصية لهذين المذيبين.

ب- محاولة ربط نتائج النفاذية بين الغشاء المخاطى للقم الخاص بالخنازير والغشاء المخاطى للقم المنتج بتكنولوجيا زراعة الأنسجة:

وقد تمت هذه الدراسة باستخدام محاليل مشبعة من عقار الدومبريدون فى عدد من المذيبات المختلفة (الترانسكيتول ؛ البولى ايثيلين جليكول ٢٠٠؛ البولى ايثيلين جليكول ٤٠٠ و ٢٠٠, ٤٠٠, ٦٠% مخلوط الترانسكيتول فى الماء) باستخدام خلايا نفاذية فرانز. تم سحب عينات من الجانب

المستقبل في الخلايا و تحليلها لحساب معدل نفاذية العقار (J , Flux) ومعامل النفاذية (K_p) والكمية المجمعة النافذة خلال الأغشية (Q_{cum}).

وننتج من الدراسة الآتي:

كانت نتائج النفاذية للدوميريون خلال الأغشية المخاطية المنتجة بزراعة الأنسجة مطابقة من حيث ترتيب معدل النفاذ كالتالي بصورة تنازلية ؛ ٦٠% ترانسكيوتول < ٤٠% ترانسكيوتول < ترانسكيوتول < بولي ايثيلين جليكول ٢٠٠ < بولي ايثيلين جليكول ٤٠٠ < ٢٠% ترانسكيوتول.

وبتمثيل قيم معدل النفاذية (Flux) ومعامل النفاذية (K_p) والكمية المجمعة النافذة من العقار (Q_{cum}) لكل نوع من الأنسجة أمام الآخر؛ وجد أن معامل الترابط (Correlation coefficient) كان أكثر من ٠,٨ مما يدل على وجود ترابط بين نتائج النفاذية وامكانية استخدام الأنسجة المنتجة من زراعة الأنسجة بدلا من استخدامها فقط في اختبارات التحسس و السمية للمواد.

٤- دراسة تأثير مركبات السيكلودكسترين على دوائية و نفاذية عقار الموزابرايد

سترات:

وقد انقسم هذا الجزء الى :

- ١- دراسة دوائية العقار في محاليل مختلفة التركيز من كل من مركب beta-cyclodextrin ومركب SBE-7-beta-cyclodextrin : وقد تم تمثيل مقدار تركيز العقار في هذه المحاليل في مقابل تركيزات مركبات السيكلو دكسترين المختلفة وقد شكلت القيم خطأ مستقيما مع كلا المركبين مما يؤكد أن التراكب بمقدار ١:١ على المستوى الجزيئي. وقد كانت قيمة معامل الثبات (١:١) للمترابك SBE-7-BCD (٢٤٧٧,٢١ مول^{-١}) أعلى من تلك المحسوبة في حالة المترابك BCD (١١٤,٥٣ مول^{-١}) مما يدل على قوة التراكب بين العقار والمركب SBE-7-BCD .
- ٢- تحضير مترابكات العقار مع مركبات السيكلودكسترين: وقد تم تحضير المترابكات باستخدام طرق الخلط الفيزيائي والعجن والتجفيف عن طريق التجميد (تجفيد) على المستوى المولى ١:١.

٣- دراسة خواص المتراكبات المحضرة:

وقد تمت عن طريق :

أ- التحليل الحرارى (DSC) : حيث أظهرت النتائج اختفاء اشارة انصهار العقار فى حالة المتراكبات المحضرة بالتجفيد.

ب- التحليل بالأشعة تحت الحمراء: حيث أظهرت النتائج اختفاء الاشارات المميزة للعقار فى حالة المتراكبات المحضرة بالتجفيد مما يؤكد قوة المتراكبات المحضرة.

ت- حيود الأشعة السينية:

حيث أظهرت النتائج اختفاء الاشارات المميزة للعقار فى حالة المتراكبات المحضرة بالتجفيد فى حالة المتراكب مع SBE-7-BCD فى حين قلت الاشارات فى حالة المتراكب مع البيتا سيكلودكسترين. مما يؤكد تحول العقار من الصورة الكريستالية الى الصورة غير الكريستالية (Amorphous) داخل مركب SBE-7-BCD.

٤- التصوير المسحى للميكروسكوب الالكترونى:

حيث أظهرت صور الميكروسكوب الالكترونى اندماج تام بين جسيمات العقار والمركب SBE-7-BCD فى حالة طريقة التحضير بالتجفيد فى حين ظلت جسيمات العقار مرئية فى حالة التحضير بالخلط والعجن.

٥- دراسة ذوبانية متراكبات عقار الموزابرايد سترات:

وقد تمت الدراسة باستخدام محلول نو اس هيدروجينى ٦,٨ حيث أظهرت المتراكبات مع SBE-7-BCD المحضرة بالتجفيد ذوبانية عالية عن باقى الصيغات (٧,٨٥٩ مليجرام/مل) فى حين كانت ذوبانية العقار (٠,٠٩ مليجرام/مل).

٦- دراسة معدل اذابة عقار الموزابرايد سترات من المتراكبات المختلفة:

وقد تمت الدراسة باستخدام جهاز اذابة الأقراص نوع ٢- وباستخدام محلول نو اس هيدروجينى ٦,٨ حيث حقق متراكب العقار مع SBE-7-BCD (المجفد) أعلى معدل اذابة فى حين كان أقل معدل اذابة من نصيب العقار نفسه (أقل من ٧٠% فى ٩٠ دقيقة).

وقد حقق متراكب العقار مع SBE-7-BCD أعلى معدل اذابة ابتدائي (IR) وكفاءة اذابة في ٦٠ دقيقة (١٩,٤٣ مقدار ذائب %/دقيقة و ٩٧,٥% بالترتيب).

٧- دراسة نفاذية عقار الموزابرايد سترات خلال الأغشية المخاطية الفمية من المحاليل المشبعة لمتراكباته المختلفة المحضرة بالتجفيد:

تمت الدراسة باستخدام خلايا فرانز الرأسية خلال الأغشية المخاطية الفمية للخنازير وكان المستقبل ذو اس هيدروجيني ٧,٤ في حين تم تحضير المحاليل المشبعة من كل متراكب في محلول ذو اس هيدروجيني ٦,٨.

وقد أظهرت النتائج ان متراكب العقار مع البيتاسيكلودكسترين المجفد حقق معدل نفاذية (٠,٢٧٨٤ ميكروجرام/سم^٢/ ساعة) أعلى من متراكب العقار مع SBE-7-BCD المجفد (٠,١٧١٦ ميكروجرام/سم^٢/ ساعة) بالرغم من أن الأخير حقق نتائج أفضل في الذوبانية ومعدل الاذابة. ذلك ان نفاذية العقار خلال الأغشية المخاطية تعتمد على وجود العقار في صورة حرة جاهزة للنفاذ. وقد أثبتت النتائج السابقة أن معامل ثبات متراكب العقار مع البيتاسيكلودكسترين كان أقل من قيمة المتراكب SBE-7-BCD مما يعنى أنه ان العقار يتحرر بصورة أفضل من المتراكب في حالة البيتاسيكلودكسترين عنه في حالة SBE-7-BCD مما يترتب عليه نفاذية أعلى.

مما سبق نستنتج أن نفاذية العقار خلال الأغشية المخاطية لا تعتمد كلية على تحسين ذوبان ومعدل اذابة العقار باستخدام السيكلودكسترين ومشتقاته بقدر ما تعتمد على اتاحة العقار بصورة حرة قابلة للنفاذ على سطح الغشاء المخاطي.