

تحضير وتوصيف لصقات من السيمفاستاتين توضع بالفم لها القدرة على الالتصاق بالأغشية المخاطية بهدف تحسين الإتاحة الحيوية للعقار

آلاء عمر عبدالله باوزير

اسماء المشرفين : د. طارق عبدالنبي أحمد ، د. بدر مبارك الجعيد

المستخلص

يعاني عقار السيمفاستاتين ، والذي يساعد على خفض الكوليسترول في الدم ، من إتاحة حيوية منخفضة جداً وذلك بسبب ضعف ذوبان العقار في الماء وكذلك لتعرضه لعملية الأيض الأولية في الكبد. تم تطوير نظامين ناقلين للعقار وهما؛ نظام المترابك المتداخل عديد الجزينات وكذلك نظام الجزينات المذيلة الغروية المختلطة، ومن ثم تحميلها على لصقات لها القدرة على الالتصاق بالأغشية المخاطية للفم بهدف تحسين الإتاحة الحيوية لعقار السيمفاستاتين. تم دراسة خصائص كلتا النظامين الناقلين وكذلك قدرتهما النفاذية عبر الخلايا المخاطية "الطلائية" للفم البشري. تم استمثال تأثير نسبة الناقل الأول إلى الناقل الثاني وكذلك تأثير تركيز المادة عديد الجزينات التي تساعد على الالتصاق بالأغشية المخاطية على النسبة المئوية التراكمية لانطلاق العقار، ونسبة الاستطالة، والقابلية على الالتصاق بالأغشية المخاطية من اللصقات التي تم تحضيرها. كذلك تم دراسة النفاذية عبر الأنسجة المخاطية الحية للأبقار. تم حساب معاملات النفاذية لانطلاق العقار المعلمي والانطلاق عبر الأنسجة الحية. أظهرت النتائج أن عملية تداخل عقار السيمفاستاتين في المادة عديد الجزينات التي تتكون من الهيدروكسي بروبيل الدكسترين الحلقي - من النوع بيتا - فكان له أفضل النتائج متفوقاً على جميع المواد الأخرى كما يتضح من نتائج الذوبانية، معامل الثبات، وكفاءة التداخل، والديناميكية الحرارية. تم استخدام تقنية المحلول المشبع لتطوير مترابك بين العقار والمادة عديد الجزينات. أظهر كلا النظامين الناقلين قدرة عالية على النفاذية خلال الخلايا البشرية بالمقارنة بالعقار نفسه. كان لكل من نسبة الناقل الأول إلى الناقل الثاني وتركيز المادة عديد الجزينات التي تساعد على الالتصاق بالأغشية المخاطية تأثير فعال على خصائص اللصقات التي تم تحضيرها. أثبتت الصيغة المثلى من اللصقات الفموية والتي تحتوي على الناقلين لدواء السيمفاستاتين فعالية عالية على النفاذية عبر أنسجة الفم الحية كما أوضحت نتائج معاملات النفاذية. الخلاصة، يمكننا استنتاج أن اللصقات الفموية والتي تحتوي على الناقلين لدواء السيمفاستاتين المذكورين سابقاً يمكن استخدامها لزيادة النفاذية وبالتالي الإتاحة الحيوية، لكن ذلك يحتاج إلى مزيد من الدراسات على الحركية الدوائية والفاعلية العلاجية لهذه اللصقات.

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF SIMVASTATIN MUCOADHESIVE BUCCAL FILMS FOR ENHANCING THE DRUG BIOAVAILABILITY

Alaa Omar A. Bawazir

Supervisors: Dr. Tarek Abdelnaby Ahmed
Dr. Bader Moubarak Aljeaid

ABSTRACT

Simvastatin (SMV), a hypocholesterolemic agent, suffers from very low bioavailability due to its poor aqueous solubility and extensive first-pass metabolism. Two SMV carrier systems namely; polymeric drug inclusion complex (IC) and mixed micelles (MM), were developed and loaded into mucoadhesive buccal films to enhance SMV bioavailability. The two carrier systems were characterized and their permeation across human oral epithelial cells (OEC) was studied. The effect of IC to MM ratio (X_1) and the mucoadhesive polymer concentration (X_2) on the cumulative percent of drug released, elongation percent and mucoadhesive strength, from the prepared mucoadhesive films, was optimized. *Ex-vivo* permeation across bovine mucosal tissue was investigated. The permeation parameters, for the *in-vitro* and *ex-vivo* permeation data, were calculated. Complexation of SMV with hydroxypropyl beta-cyclodextrin (HP- β -CD) was superior to all other polymers as revealed by the equilibrium saturation solubility, stability constant, complexation efficiency and thermodynamic potential. SMV-HP- β -CD IC was developed utilizing the saturated polymeric drug solution. Both carrier systems showed enhanced permeation across OEC when compared to pure drug. X_1 and X_2 were significantly affecting the characteristics of the prepared films. The optimized mucoadhesive buccal film loaded with SMV-IC and drug -MM demonstrated superior *ex-vivo* permeation when compared to the corresponding pure drug buccal film, and the permeation parameters confirmed this finding. In summary, mucoadhesive buccal films containing SMV-IC and drug -MM can be used to improve drug permeation and so bioavailability, however, additional pharmacokinetic and pharmacodynamic studies are required.