

تحضير و تقييم مستحلب متناهي الصغر كنظام توصيل دوائي لعقار

الأسيكلوفير

الطالب / مطلق مشعل السبيعي

تحت اشراف

د/ خالد محمد الصي

د/ خالد محمد حسني

الملخص العربي

يعد فيروس الحلا (الهربس البسيط) من الفيروسات التي تصيب أجزاء مختلفة من جسم الانسان خاصة الأعضاء التناسلية و الفم . و تظهر الاصابة به على شكل قروح و بثور حول الفم وعلى الوجه أو على الأعضاء التناسلية. ويعتبر فيروس الهربس البسيط من الفيروسات المعدية التي يمكن ان تنتقل من شخص إلى آخر عن طريق الاتصال المباشر. ويعد عقار الاسيكلوفير من أقدم العقاقير المضادة للفيروسات و يعد أيضا الاختيار الأول لعلاج هذه الحالات. ولكون الحركية الدوائية لعقار الاسيكلوفير بعد تعاطيه عن طريق الفم متغيرة وامتصاصه في المعدة بطئ وغير مكتمل وتوافره الحيوي لا يزيد عن ١٠% الى ٣٠%، والأكثر من ذلك أن حوالي ٨٠% من الجرعة المأخوذة عن طريق الفم لا تمتص وتخرج عن طريق البراز وبالإضافة الى ذلك فانه يتعرض للتكسر بخضوعه بشكل كبير لعمليات الأيض أثناء مروره على الكبد. ونتيجة للمعوقات سائلة الذكر فان هذا العقار يتم تناوله بجرعات كبيرة مما يزيد من احتمالية حدوث الآثار الجانبية.

لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو الاستفادة من تقنية النانو لصياغة عقار الأسيكلوفير في صورة مستحلب متناهي الصغر ودمجه في هلام مائي لاستخدامه في توصيل العقار عن طريق الجلد مما يساهم في حل المشاكل سائلة الذكر.

ولتحقيق هذا الهدف تم تقسيم العمل الى عدة مراحل كالتالي:

- تم إذابة الاسيكلوفير في عدة زيوت ومواد ذات نشاط سطحي ومواد مساعدة.

- تم استخدام تصميم الخليط ذو النموذج المكعب للحصول على مستحلب متناهي الصغر ذو كريات في حجم النانومتر.
- تم تحضير هذا المستحلب متناهي الصغر في شكل هلام مائي باستخدام تصميم بوكس بينكين لدراسة تأثير الوزن الجزيئي للكيروزان (X_1)، ونسبة تركيزه (X_2)، ونسبة تركيز مادة الاليجينول (X_3) على انتشار الهلام (Y_1) و نسبة نفاذية العقار عبر الجلد (Y_2).
- تم تعيين الاتاحة الحيوية النسبية بحساب حركية الدواء للصيغة المثلى بالمقارنة مع الهلام المائي الذي يحتوى على العقار الخام وأيضا العقار في شكل الكريم المتداول بالأسواق وذلك باستخدام كل منها على جلد الفئران.

وقد أثمرت النتائج عن صيغة مثلى لعقار الاسيكلوفير لها تأثير ايجابي على نسبة نفاذية العقار عبر الجلد مرتين أعلى من الهلام المشابه المحتوي على العقار الخام ومرة ونصف أعلى من الكريم المتداول بالأسواق. كما أظهرت نتائج حركية الدواء اطالة المدة الزمنية للوصول الى أعلى تركيز للعقار في الدم وزيادة تركيز العقار والمساحة تحت المنحنى والذي بدوره أدى الى رفع الاتاحة الحيوية النسبية للعقار الى ٥٣٥% و ٢٤٤% بالمقارنة مع الصيغة المحتوية على العقار الخام وأيضا كريم الاسيكلوفير المتداول في الأسواق على التوالي. هذا التحسن الملحوظ يشجع استخدام الصيغة المحضرة عبر الجلد لعلاج حالات الاصابة بفيروس الحلا (الهريس البسيط).

Preparation and Evaluation of Acyclovir Nanoemulsion Drug Delivery System

Mutlaq Meshal Al-Subaie

Supervised By

Dr. Khalid Mohamed Mohamed El-Say

Dr. Khaled Mohamed Hosny Omar

ABSTRACT

Acyclovir (ACV); an antiviral agent; used to treat herpes simplex virus (HSV) which can be transmitted from person to person by direct contact with an infected area of the skin. Due to ACV lower aqueous solubility and extensive first-pass metabolism, its absolute bioavailability does not exceed 30%. The objective of this work was to improve the solubility and bioavailability of ACV by its formulation in a nanosized delivery system and incorporate this system in a hydrogel base for transdermal delivery. The solubility of ACV in different oils, surfactants, and cosurfactants were performed. Mixture design with cubic model was utilized to get ACV-loaded nanoemulsion (NE) with minimum globule size. This formula was incorporated in transdermal formulation using chitosan as a gel base and Eugenol as a permeation enhancer. Box-Behnken design was used to evaluate the effects of the molecular weight of chitosan (X_1), percentage of chitosan (X_2), and percentage of enhancer (X_3) on the spreadability of the hydrogel (Y_1) and the percentage of ACV permeated through the rat skin (Y_2). The relative bioavailability of the optimized acyclovir-nanoemulsion (ACV-NE) hydrogel was compared with the corresponding hydrogel containing raw ACV, and the marketed ACV cream after application of single dose on the rat skin using a parallel cross-over design. The results revealed that ACV-NE hydrogel formula enhanced the percentage ACV permeated by 2-fold and 1.5-fold higher than the corresponding hydrogel containing raw ACV and marketed cream, respectively. Also, the pharmacokinetic data of optimized ACV-NE hydrogel showed prolonged t_{max} , increased C_{max} and AUC_{0-inf} indicating improved relative bioavailability by 535.2 % and 244.6 % with respect to raw ACV hydrogel and marketed ACV cream, respectively. This marked improvement of ACV bioavailability encourages its application onto the skin for the treatment of HSV.