

تحسين إنطلاق عقار الجليمبيرايد عبر الأغشية المخاطية للفم من خلال صياغة

مثلي مجمعة متناهية الصغر

تهاني سعيد صالح باصحيح

المستخلص

يعد عقار الجليمبيرايد من الجيل الثالث لمركبات السلفونيل يوريا وهو عقار فعال وجيد التحمل لخفض سكر الدم، ويوفر خياراً مهماً لعلاج مرض السكري من النوع الثاني. يعتبر الجليمبيرايد دواء شحيح الذوبان في الماء مما يؤدي إلى صعوبات في صياغته وامتصاصه بشكل غير متوقع، ولذا دعت إلى الحاجة لتبني شكل جديد من الأشكال الصيدلانية. يوفر المسار الفموي للتوصيل خاصية فريدة من خلال إدخال الأدوية من خلال الغشاء المخاطي الفموي. وبالتالي، تجنب المرور بالأبيض الأولي وإلغاء فعالية العقار بواسطة إفرازات المعدة. لذا تمت صياغة العقار في فيلم فموي عبر الغشاء المخاطي من خلال تركيبة نانوية محسنة. تقدم ناقلات الدهون ذات البنية النانوية والمذيلات خصائص فريدة من نوعها لفيلم الجليمبيرايد الفموي كما تعزز ذوبانية الأدوية، وتحسن نفاذية الدواء وبالتالي امتصاصه من خلال الغشاء المخاطي الفموي. بناءً على تصميم بوكس-بنكن التجريبي قمنا بتصميم خمسة عشر تركيبة تم تقييمها بناءً على ثلاثة عوامل: النسبة المئوية للمذيلات بالنسبة إلى ناقلات الدهون ذات البنية النانوية (اكس ١)، نسبة تركيز الكربوبول (اكس ٢) ونسبة تركيز محسن النفاذية (اكس ٣). استجابة لهذه العوامل الثلاثة، تم التحقق من عاملين للاستجابة، النسبة المئوية للإنطلاق الأولي للعقار بعد ساعه (واي ١) والنسبة المئوية للإنطلاق التراكمي للعقار بعد ٦ ساعات (واي ٢).

تم تقييم جميع الصياغات الخمسة عشر من حيث حجمها وسمكها وتمدها ومحتوى العقار فيها وإنطلاق العقار من خلالها. بعد الوصول إلى صيغة مثلى محسنة، كان تغلغل الجليمبيرايد من الأفلام المعدة لصالح المذيلات كصيغة مثلى محسنة.

تم العثور على المستويات المثلى لـ اكس ١ واكس ٢ واكس ٣ لتكون ١٠٠٪ و ٠,٠٥ % و ١,٨ % على التوالي. من بين تراكيب التصميم الخمسة عشره، تم تحقيق أقصى قدر من عوامل الاستجابة في التركيبة السادسة من الخمسة عشر تركيبة.. ومن ثم، تم تحضير الصيغة المثلى المحسنة، والتحقق من حجمها، جهد زيتا، سمكها، وتمدها، وتناغم المحتوى الدوائي، دراسة مجهر الليزر الفلوري. تم تحضير صيغة الجليبيرايد المثلى في صورة غشاء ثنائي الطبقات، والتحقق من قوة الالتصاق المخاطي ودراسة النفاذية، وتحميلها في فيلم فموي عبر الغشاء المخاطي. دراسة النفاذية خارج الجسم الحي ولوحظت قيم نتائجها ل (واي ١ و واي ٢) ٢١٪ و ٩٥٪ على التوالي. تم فحص توصيل الصيغة المثلى المحسنة عبر طبقات الخد باستخدام مجهر الليزر الفلوري. كشفت النتائج نجاح توصيل تركيبة المذيلات إلى الطبقات الفموية. وفقاً لهذه النتائج الواعدة، من المتوقع أن تعمل تركيبة المذيلات على تعزيز التوافر البيولوجي للعقار المحمّل في نظام الناقل النانو.

Improved glimepiride buccal transmucosal delivery through optimized combined nanostructured formulation

By

Tahani Saeed Saleh Basahih

Abstract

Glimepiride (GMD) is a 3rd generation Sulfonylureas (SUs) which is an efficient and well-tolerated hypoglycemic agent, that delivers a significant option for the treatment of type 2 diabetes. GMD is a poorly water-soluble drug that leads to difficulties in pharmaceutical formulation and an unexpected absorption, which led to the need for a novel drug dosage form. Transmucosal route for delivery offers a unique characteristic by the introduction of drugs through the buccal mucosa. Consequently, avoid 1st pass metabolism effect and gastric destruction. In this work, GMD was formulated in a transmucosal buccal film through optimized nanostructured formulation. Nanostructured lipid carriers (NLCs) and micelles offer unique characteristics for GMD buccal film, enhancement of drug solubility, improvement of drug permeation, and hence its absorption through the buccal mucosa. Based on the Box-Behnken experimental design, we designed fifteen formulations that were assessed based on three factors: percentage of micelles relative to NLC (X_1), percent concentration of Carbopol (X_2), and percent concentration of permeation enhancer (X_3). In response to these three factors, two response parameters were investigated, percent initial release after 1 hour (Y_1) and the percentage of cumulative release after 6 hours (Y_2).

All fifteen formulations and films were assessed for their size, thickness, stretching, drug content, and drug release. After reaching an optimized formula, the permeation of GMD from the prepared films was in favor of the micelles as an optimized formula.

The optimum levels for X_1 , X_2 , and X_3 were found to be 99.92% of the micelles relative to NLCs, 0.05 the percentage of Carbopol(CRP), and 1.8% of the permeation enhancer respectively. Among the design points, maximum desirability was achieved at formulation (F6). The optimized formula was prepared, characterized for its size, zeta potential, thickness, stretching, content uniformity, and a fluorescent laser microscope study was done. The optimum GMD formula was prepared as bilayer film, loaded into the transmucosal buccal film, characterized for its mucoadhesive strength and permeation study. Ex-vivo permeation study observed values for Y_1 and Y_2 were about 21% and 95 %, respectively. The transport of the optimized formula as a unidirectional transmucosal film across buccal layers was investigated using a fluorescence laser microscope. Results revealed the successful delivery of the micelles formulation to deeper buccal mucus layers. According to these promising results, it is expected that the optimized formulation could enhance the absorption of GMD loaded into the nanocarrier system.