**دراسه صيدليه على حمض الثيوكتيك**

رساله مقدمة من

**الصيدلانيه/ أمانى محمد عبد المعطى السيسى**

للحصول على درجة الماجستير فى العلوم الصيدليه

(صيدلانيات)

تحت اشراف

**أ.د/ أحمد عبد البارى عبد الرحمن**

أستاذ الصيدلانيات والصيدله الصناعيه

كلية الصيدله-جامعة القاهره

وعميد كلية الصيدله جامعة القاهره وجامعة بنى سويف السابق

**أ.د/ أيمان ابراهيم سليمان**

أستاذ الصيدلانيات والصيدله الصناعيه

كلية الصيدله-جامعة القاهره

قسم الصيدلانيات والصيدله الصناعيه

كلية الصيدله- جامعة القاهره

**2009**

**الملخص العربى**

**دراسه صيدليه على حمض الثيوكتيك**

ان حمض الثيوكتيك من أكثر العقارات المعروفه التى تستخدم لعلاج التهاب الأعصاب الطرفى والذاتى المصاحب لمرض السكرى وهو من مضادات الأكسدة الطبيعية التي تحييد الجزيئات الحرة بما فيها الاوكسجين والمعادن المتأينه. حمض الثيوكتيك يمكن تناوله عن طريق الفم و يمتص عبر المعدة والأمعاء ثم يختزل الى ثنائى هيدروجين حمض الثيوكتيك؛ ولايتراكم هذا العقار في الأنسجة إلى درجة كبيرة ، ولايظهر أي سميه عندما يؤخذ فى الجرعات الدوائيه أو الوقائيه (<1500 مجم فى اليوم ). ويعد التوافر البيولوجى للعقار قليل لأنه لا يتجاوز نسبة 30 %.

من المعروف ان انسيابية الدواء من أحد العوامل المؤثره فى تطوير صناعة الدواء. وعدم انسيابيتها يمكن ان يسبب مشاكل خطيره فى عملية تصنيع الأشكال الصيدليه. ان انسيابية المسحوق فى معظم الأحيان ذات صله وثيقه بعمليات تطوير الصياغه. و انسيابية حمض الثيوكتيك سيئه جدا؛ لهذا استهدفت هذه الدراسه تحسين انسيابية هذا العقار ومحاولة التغلب على مشاكله الفيزيائيه وكذلك محاولة صياغته على هيئة أقراص بتكلفه اقل واتاحه حيويه أكثر باستخدام الصواغات المتوافقه مع العقار.

وقد قسمت الدراسه فى هذه الرساله الى أربعة فصول:

**الفصل الاول**: دراسة ماقبل الصياغه لحمض الثيوكتيك .

**الفصل الثانى :** صياغة وتقييم أقراص حمض الثيوكتيك.

**الفصل الثالث:** دراسة الثبات لأقراص حمض الثيوكتيك.

**الفصل الرابع:**التكافؤ الحيوى لأقراص حمض الثيوكتيك المختاره.

**الفصل الاول**

**دراسة ماقبل الصياغه لحمض الثيوكتيك**

وتشمل الدراسه فى هذا الفصل:

أ- دراسة التوافق بين حمض الثيوكتيك و الصواغات المختلفه المستخدمه فى صياغة الاقراص

تم فى هذا الفصل تحضير مخاليط من العقار والصواغات التاليه :( أفيسيل 101, التلك، هلام السيليكا, نشا جليكولات الصوديوم، أكديسول، التابليتوز، ستيرات الماغنيسيوم، نشا الذره، بولوكزومير 188، فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعده، لاكتوز مجفف بالرش, لاكتوز احادى الهيدرات، فى نسب (1:1) وقد وضعت فى أفران عند درجات حراره 40 و 50 درجه مئويه لمدة أسبوعين. وتم اجراء الفحوصات التاليه عليها:

1- فحص الصفات الطبيعيه للعينات : وقد لوحظ عدم تغير اللون فى كل العينات ماعدا تلك المخلوطه مع هلام السيليكا والتلك حيث لوحظ تغير فى اللون من الابيض الى الأصفر وانصهار فى العينه المخلوطه مع البولوكزومير عند درجة 50 درجة مئويه.

2- المسح التفاضلى الحرارى : تم تعريض المخاليط التى تم تخزينها فى أفران ذات حراره 50 درجه مئويه بالاضافه الى عينات الصواغات المفرده وكذلك العقار مفرد وعينات من المخاليط المحضره حديثا للمسح التفاضلى الحرارى وتم تسجيل وتحليل الشكل الحرارى البيانى الناتج للعينات وقد أوضح المسح الحرارى لحمض الثيوكتيك المفرد عدم التغير فى ذروة المنحنى الحراى المميز للعقار بمفرده وكذلك عدم التغير فى كل من المخاليط المحضره حديثا والمخزنه للعقار مع كل الاضافات. اما فى حالة مخاليط العقار مع كل من الافيسيل ,هلام السيليكا والبولوكزمير فقد كان من الصعب الحصول على أى نتيجه من هذه المنحنيات لوجود تداخل بين مكان الذروه الخاص بالعقار مع احدى اماكن الذروه الخاصه بمنحنى الصواغات مفرده.

3-الفحص بالأشعه تحت الحمراء : فقد أظهرت النتائج عدم التغيير فى النطاق الموجى المميز للعقار، كذلك لم يحدث تغير فى النطاق الموجى للعقار عند خلطه مع جميع الصواغات ماعدا فى حالة مخلوط العقار مع هلام السيليكا فقد لوحظ وجود تغيرات مختلفه فى النطاق الموجى للعقار مما يعنى وجود تداخل بين هذه الصواغات وحمض الثيوكتيك .

4-كروماتوجرافيا الطبقه الرقيقه : وقد اشارت نتائجها الى عدم تغير فى Rf للعقار بمفرده التى وبعد خلطه بالصواغات المختلفه.

ب- تحسين انسيابية حمض الثيوكتيك وتقييمها عن طريق قياس زاوية الميل ومعامل كار ونسبة هوزنر : وقد تم تحسين انسيابية العقار بعدة طرق شملت الاتى:

1-التحبيب (Granulation):عن طريق :

ا-التحبيب الرطب(Wet Granulation) :باستخدام معجون نشا الذره الطازج كمادة رابطة وقد مرر الخليط خلال المنخل رقم 18 و 25 بعد تجفيفها. وقد اظهرت الحبيبات الناتجه انسيابيه افضل من انسيابية العقار مفردا. وقد وجد ان حبيبات الصيغه ((W9 أعطت أحسن النتائج.

 ب-التحبيب الجاف ((Dry Granulation :عن طرق كبس أقراص كبيره (Slugs) من خليط العقار والصواغات ثم اعادة تكسيرها الى حبيبات وتمريرها خلال منخل رقم 25. وقد أظهرت الحبيبات الناتجه انسيابيه ممتازه بالنسبه لانسيابية العقار؛ وقد أعطت حبيبات الصيغه ( (D2أفضل النتائج.

ج- التحبيب بالانصهار ( (Melt Granulation: عن طريق اذابة العقار مع بولوكزمير كماده رابطه؛ ثم تبريد الخليط وتمريرهمن منخل رقم .25 وقد اظهرت الحبيبات الناتجه انسيابيه متوسطه بالنسبه لانسيابية العقار مفردا. وكان لحبيبات الصيغ ( (M1,M2 نتائج جيده.

2-التجفيف بالتجميد (Lypholization) : وذلك بتجفيد محلول من حمض الثيوكتيك فى الكحول الايثيلى ثم خلطه بالصواغات التى أظهرت توافق مع العقار وهى: لاكتوز احادى الهيدرات, نشا جليكولات الصوديوم، أكديسول، التابليتوز، ستيرات الماغنيسيوم، نشا الذره، أفيسيل101 و لاكتوز مجفف بالرش. وقد اظهرخليط الصيغه (S7) أفضل انسيابيه.

3-ترسيب المذيبات ((Solvent Deposition : وذلك بترسيب حمض الثيوكتيك على حوامل مختلفه وهى : نشا الذره ،افيسيل 101 و لاكتوز احادى الهيدرات بعد تبخير المذيب. وقد اظهر خليط الصيغه (A1) أفضل النتائج.

**الفصل الثانى**

**صياغة وتقييم أقراص حمض الثيوكتيك**

اشتملت الدراسه فى هذا الفصل :

1-صياغة حمض الثيوكتيك فى صورة اقراص باستخدام الكبس المباشرلصيغ الحبيبات المختاره من الفصل الأول وهى W9, M2 ,D2 ,A1 ,S7وقد تم استخدام كلا من نشا جليكولات الصوديوم والأكديسول كعامل مفتت للأقراص بنسبة 10% واحتوت كل الصيغ على 60% من حمض الثيوكتيك , 1% من ستيرات الماغنسيوم كعامل مانع للأحتكاك .

2-تقييم الاقراص المحضره: عن طريق تعيين انسيابية حبيبات الصياغه المحضره،الاختلاف فى وزن الاقراص, السمك،القطر،كمية العقار فى الاقراص, درجة الصلابه،درجة الهشاشه، زمن التفتت, وقد لوحظ من نتائج هذه الاختبارات ان كل الصياغات المحضره لها خصائص جيده ومقبوله تتوافق مع متطلبات دستور الادويه الأمريكى. وقد أظهرت الصيغه ((D2 أقل زمن تفتت (72 ثانيه).

3-اختبار معدل اذابة حمض الثيوكتيك من صياغات الأقراص المحضره حديثا: وقد لوحظ ان معدل ومدى اذابة العقار من الصياغات المختلفه كان أكثر من 85% بعد 45 دقيقه من كل الاقراص المحضره ماعدا صيغة الاقراص (M2) كان معدل الذوبان 59% فقط.

وقد أظهرالتحليل الحركى لبيانات معدل الاذابه الخاصه بانطلاق العقار من جميع الصيغ المحضره وكذلك الصيغه التجاريه ان معدل الذوبان يتبع معدلات الدرجه الصفريه.

**الفصل الثالث**

**دراسة الثبات لأقراص حمض الثيوكتيك**

 تم اختيار اقراص الصيغه (D2)والمحضره عن طريق التحبيب الجاف واقراص الصيغه (S7) والمحضره بخلط حمض الثيوكتيك المجفف بالتجميد مع الصواغات المتوافقه معه لاخضاعهما لدراسة الثبات المعجل حيث خزنت هذه الأقراص فى افران عند درجة حراره 40,30 ,50 درجة مئويه لمدة ثلاثة شهور وتم تقييم الثبات عن طريق سحب عينات بانتظام طبقا لجدول زمنى محدد وفحصها بالنظر وكذلك تحليلها كيمائيا باستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الكفاءه العاليه لتعيين نسبة العقار فى الأقراص.

وقد اسفرت نتائج الفحص عن عدم وجود اى تغيير سواء فى اللون او الشكل كما أوضحت النتائج الخاصه بالثبات الكيمائى للعقار ان نسبة العقار فى جميع الصياغات المخزونه تقع فى الحدود المسموح بها فى دستور الادويه الامريكي وذلك حتى نهاية فترة التخزين وقد تبين ان معدل التكسير يتبع معادلات الدرجه الاولى الحركيه.

**الفصل الرابع**

**دراسة التكافؤ الحيوى للمستحضرات المختاره**

تم فى هذا الفصل التكافؤ الحيوى لصيغ الأقراص المختاره وقد استخدمت الأقراص التجاريه المتوفره فى السوق المصرى (الثيوتاسيد) كمستحضر قياسى للمقارنه. وقد أجريت الدراسه على 6 متطوعين واستخدمت طريقة كروماتوجرافيا السائله ذات الكفاءه العاليه لتحليل العينات المأخوذه من المتطوعين على فترات زمنيه محدده. وقد تم تحليل النتائج احصائيا عندα =05. 0 حيث تبين وجود فروق بين الصيغ المختاره وأقراص الثيوتاسيد فى متوسط مساحة تحت المنحنى والتى تعد مؤشر على كمية الدواء التى امتصت حيث كانت المساحه اكبر فى حالة الاقراص المحضره كما بلغت النسبه المئويه للاتاحه الحيويه للعقار من الصيغه D2 والصيغه رقم S7 بالنسبه لأقراص الثيوتاسيد 96.95 و 102.9 % على التوالى.

مما تقدم يمكن استنتاج ان الصيغه المقترحه رقم (S7) والتى تحتوى على (300 مجم حمض الثيوكتيك المجفف بالتجميد، 50 مجم نشا جليكولات الصوديوم، 145 مجم التابليتوز و5 مجم ستيرات الماغنيسيوم)؛ والمحضره عن طريق الكبس المباشر قد حققت الهدف المرجو وهو تحسين انسيابية حمض الثيوكتيك والتغلب على المشاكل الفيزيائيه للعقار وكذلك تحضيره فى صيغ متوافقه مع العقار بتكلفة انتاج أقل وثبات أعلى وكذلك اتاحه حيويه أفضل.