



تطوير و استمثال أقراص مجفدة سريعة الذوبان بالفم ومحملة بمستحلب متناهي الصغر لعقار الفيبيوكسستات

ياسر علي عمر العامودي

كجزء متمم للحصول على درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية (صيدلانيات)

تحت إشراف

أ.د / خالد محمد محمد الصبي

د / خالد محمد حسني عمر

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

2020م - 1441هـ

تطوير و إستمثال أقراص مجفدة سريعة الذوبان بالفم ومحملة

بمستحلب متناهي الصغر لعقار الفيوكسستات

ياسر علي عمر العامودي

المستخلص

يعد النقرس حالة مرضية شائعة تتسبب في التهابات المفاصل نتيجة لإرتفاع حمض اليوريك في الدم. يعتبر عقار الفيوكسستات أحدث العقاقير المصرحة من هيئة الغذاء والدواء الأمريكي لعلاج النقرس. ولكونه ضعيف الامتصاص وتوافره الحيوي متفاوت فإن ذلك يتسبب بعدة عيوب كزيادة حجم و تكرار الجرعة وبالتالي مضاعفة فرصة حدوث الآثار الجانبية. الغرض من هذه الدراسة هي تحسين ذوبانية عقار الفيوكسستات وبالتالي زيادة توافره الحيوي عن طريق تحضير العقار على هيئة مستحلب متناهي الصغر ومن ثم تحميل المستحلب على مسحوق السيليكا بغرض زيادة مساحة السطح عند الامتصاص واخيرا صياغة العقار على هيئة أقراص مجفدة بالتبريد سريعة الذوبان في الفم تتميز بسهولة تناولها وسرعة امتصاصها. تمت دراسة ذوبانية العقار في عدد من الزيوت والمواد ذات النشاط السطحي والمواد المساعدة لها. تم استخدام تصميم الخليط ذو النموذج المكعب الخاص عن طريق الحاسب الآلي للحصول على مستحلب متناهي الصغر يتميز بصغر حجم كرياتة لمستوى النانوميتر و ذى ثباتية عالية. تمت دراسة عدة أنواع من السواغات لإختيار النوع الأنسب للمستحضر ومن ثم دمج المستحلب متناهي الصغر مع السواغات لتكوين أقراص مجفدة بالتبريد و سريعة التفتت في الفم . كما تم استخدام تصميم بوكس بينكين لدراسة تأثير عدد من السواغات على المستحضر من خلال خمسة عشر صيغة مختلفة للأقراص سريعة التفتت في الفم ومن ثم تم توصيف و تقييم هذه الصياغات. واعتمادا على نتائج التقييم و التي يتم تحليلها باستخدام برنامج احصائي من خلال الحاسب الآلي تم الحصول على صيغة مثلى تتميز بأسرع وقت للتفتت وأفضل إنطلاق معلمي للعقار من الأقراص المحضرة. تم اختبار فاعلية العقار المحضر داخل الجسم على متطوعين من البشر وذلك بتناولهم الأقراص المستمثلة ومقارنتها مع الأقراص المتوفرة تجاريا للعقار. أظهرت نتائج حركية الدواء زيادة قمة تركيز العقار وانخفاض الوقت المستغرق للوصول للقمة بالإضافة الى ازدياد حجم المساحة تحت المنحنى والذي بدوره حسن الاتاحة الحيوية النسبية الى ١٤٦,٤٪ بالمقارنة مع الأقراص المتوفرة تجاريا للعقار. يشجع التحسن الملموس في نتائج حركية الدواء للأقراص المحضرة على استخدام الصيغة المستمثلة لعقار الفيوكسستات في علاج النقرس كبديل يتميز بفاعلية تفوق الأقراص المتوفرة تجاريا للعقار.

Development and Optimization of Oral Lyophilized Flash Tablets Loaded with Febuxostat Self-Nanoemulsifying System

By

Yasir Ali Omar Al-Amodi

A thesis submitted for the requirement of Master of Science in Pharmaceutics

Supervised By

Prof. Dr. Khalid Mohamed Mohamed El-Say

Dr. Khaled Mohamed Hosny Omar

**FACULTY OF PHARMACY
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH- KINGDOM OF SAUDI ARABIA
1441H – 2020 G**

Development and Optimization of Oral Lyophilized Flash Tablets Loaded with Febuxostat Self-Nanoemulsifying System

Yasir Ali Omar Al-Amodi

Abstract

Gout is the most familiar inflammatory arthritis condition caused by the elevation of uric acid in the bloodstream. Febuxostat (FBX) is the latest drug developed approved by the United States Food and Drug Administration (US FDA) for treatment and management of gout and hyperuricemia. FBX is characterized by low solubility and high permeability which considered as a Class II compound regarded the Biopharmaceutics Classification System. As a consequences FBX bioavailability is poor and variable. The aim of this thesis was to improve the poor bioavailability issue of FBX by incorporation of FBX in self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) formulation with minimum globule size and maximum stability index followed by loading into a large surface area carrier system to be lyophilized as orally disintegrating tablets for oral transmucosal delivery affording porous tablet characterized by minimum disintegration time and, maximum drug release. The solubility of FBX was studied in various oils, surfactants, and cosurfactants. Mixture design was successfully utilized to prepare FBX-SNEDDS with minimum globule size (Y_1) and maximum stability index (Y_2). The optimized FBX-SNEDDS was developed into lyophilized tablets after the incorporation of the appropriate additives. The experimental design known as Box Behnken design was successfully utilized to study and optimized the level of the independent factor: croscarmellose sodium percentage (X_1), gelatin solution concentration (X_2), and hydroxypropyl methylcellulose percentage (X_3), to develop FBX-self nanoemulsifying lyophilized tablets (SNELTs) with minimum disintegration time (Y_1), and maximum drug release (Y_2). The pharmacokinetic parameters of the optimized FBX-SNELTs were tested in healthy human volunteers and compared with marketed FBX tablets. The results showed that the optimized FBX-SNELTs increased the maximum plasma concentration (C_{max}) and decreased the time to reach C_{max} (T_{max}) with a larger area under the curve (AUC) as a result enhanced the relative bioavailability of FBX-SNELTs to 146.4 % in comparison to the marketed FBX tablets. The marked enhancement of FBX bioavailability encourages its use in the treatment and management of gout due to its superiority in the enhancing FBX bioavailability compared to marketed FBX tablets.