



# تحضير وتوصيف لصقات جلدية تحتوي على عقار الدا بوكسيتين محملة بجزيئات مستمثلة متناهية الصغر من العقار

أسماء محمد سعيد العي

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية (صيدلانيات)

تحت إشراف

د/ بدر مبارك الجعيد

د/ طارق عبدالنبي أحمد

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

١٤٤٠هـ - ٢٠١٩م

# تحضير وتوصيف لصقات جلدية تحتوي على عقار الدابوكسيتين محملة بجزيئات مستمثلة متناهية الصغر من العقار

أسماء محمد سعيد العي

## المستخلص

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير جسيمات مستمثلة متناهية الصغر بحجم النانومتر من عقار الدابوكسيتين ومن ثم تحميلها على لصقات جلدية لتفادي عملية التمثيل الغذائي الأول بواسطة الكبد وتحسين الاتاحة الحيوية للعقار. بدايةً تم استخدام تصميم بوكس بينكن لاستمثال ودراسة تأثير ثلاثة عوامل على حجم الجسيمات وكفاءة انحباس العقار داخل جزيئات الشيتوزان والألجينات والتي تم تحضيرها بواسطة طريقة التصلب المتأين. تم دراسة التوافق الفيزيوكيميائي لمكونات الجسيمات متناهية الصغر في الحالة الصلبة، وإجراء مسح مجهري إلكتروني لسطح الصيغة المثلى من الجسيمات متناهية الصغر. تم استخدام تصميم العامل ثلاثي المستويات لدراسة تأثير متغيرين على النسبة المئوية التراكمية المنطلقة من الدابوكسيتين و النسبة المئوية لاستطالة اللصقات الجلدية المحملة بالعقار. تم حساب معاملات النفاذية بعد دراسة انطلاق العقار عبر خلايا جلد فئران التجارب، و استخدام مجهر الليزر الوميضي لدراسة النفاذية وانتقال الجسيمات متناهية الصغر عبر طبقات الجلد. وقد أظهرت النتائج المتحصل عليها نجاح تحضير صيغة مثلى من الجسيمات متناهية الصغر بحجم ٤١٥,٩٤ نانومتر وكفاءة انحباس للعقار بمعدل ٣٧,٣١٪، ذات شكل كروي وحجم موحد منتظم تقريباً لجميع الجسيمات. وأثبتت النتائج أيضاً حدوث تفاعل كهروأيوني ساكن بين كلاً من الشيتوزان والألجينات مع المواد التي تساعد على التشابك لتشكيل جزيئات كهروأيونية متشابكة. كما أنه لوحظ تغير في حالة العقار من الشكل المتبلور إلى الشكل غير المتبلور أثناء تحضير الجسيمات متناهية الصغر. وأوضحت دراسة النفاذية عبر أنسجة الجلد الحي نمطاً مستداماً لانطلاق العقار مع أفضلية في انطلاق الدابوكسيتين من اللصقات التي تحتوي على العقار في شكل جسيمات متناهية الصغر عن مثيلتها التي تحتوي على العقار فقط. علاوةً على ذلك، أظهرت اللصقات التي تحتوي على الجسيمات متناهية الصغر من العقار قدرتها العالية على الانتقال السريع عبر طبقات الجلد المختلفة و قدرتها كذلك على الاختراق العميق لطبقات الجلد. ولذلك، فإنه يمكن اعتبار اللصقات الجلدية التي تحتوي على الدابوكسيتين بمثابة توصيل ناجح للدواء قادر على اظهار امتثال أفضل للمريض أثناء علاج مرض سرعة القذف.



# **Preparation and Characterization of Dapoxetine Transdermal Patches Loaded With an Optimized Drug Nanoparticles Formulation**

**By**

**Asmaa Mohammed Saeid Alay**

**A thesis submitted for the requirements of the Degree of Master in Pharmaceutical  
Sciences (Pharmaceutics)**

**Supervised By**

**Dr. Bader Mubarak Aljaeid**

**Dr. Tarek Abdelnapy Ahmed**

**FACULTY OF PHARMACY  
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY  
JEDDAH – SAUDI ARABIA  
1440H –2019G**

# **Preparation and Characterization of Dapoxetine Transdermal Patches Loaded With an Optimized Drug Nanoparticles Formulation**

**Asmaa M. Alay**

## **Abstract**

This study aimed to develop optimized dapoxetine (DPX) polymeric nanoparticles (PNPs) with subsequent loading into a transdermal patch to avoid the hepatic first-pass metabolism and improve DPX bioavailability. Box-Behnken design was utilized to optimize three formulation factors affecting the particle size and entrapment efficiency (EE) from Chitosan (CS)-Alginate (ALG) PNPs prepared by ionotropic gelation method. Solid-state physicochemical characterization was conducted. Scanning electron microscope (SEM) was performed to the optimized PNPs formulation. Three-level factorial design was used to study the effect of two variables, surfactant hydrophilic-lipophilic balance (HLB) and surfactant percent, on DPX cumulative percent released and percent elongation from transdermal patches loaded with DPX-PNPs. Permeation parameters were calculated following *ex-vivo* permeation study through rat skin. Transport of PNPs, from the optimized patch, across the skin layers were investigated using a fluorescence laser microscope. Results revealed that an optimized PNPs formulation of 415.94 nm size and 37.31% EE was developed. The optimized PNPs formulation exhibited a spherical shape with the almost uniform size distribution. DPX was entrapped in the polymeric matrix. CS and ALG were electrostatically interacting with the studied crosslinking agents to form a polyelectrolyte complex. During PNPs preparation, a change in DPX from crystalline to amorphous state was occurred. *Ex-vivo* study illustrated a sustained release profile pattern with enhanced DPX permeation from the patch loaded PNPs formulation when compared to that with pure drug. Moreover, the transdermal patch contains PNPs were able to penetrate deeper into skin layers. So, DPX transdermal patch could be considered as a successful drug delivery with better patient compliance for treatment of premature ejaculation.