

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy



Formulation of *in-situ* nasal gel of olanzapine nanoemulsion as a novel drug delivery system

By
Zahraa Hussein Ali
(B.Sc. Pharmacy)

M.Sc. Thesis

In Pharmacy

Supervised by

Assistant Prof. Dr. Myasar Mohammed Al-Kotaji

Ph.D in Pharmaceutics

1443 A.H

2021 A.D

Abstract

Oral delivery of olanzapine suffered from low bioavailability due to limited dissolution and extensive first pass effect. In addition, there are reported metabolic side effects of oral olanzapine, that are related to peripheral effects in addition to the central effects in the brain.

This study aims to prepare nanoemulsion of olanzapine and incorporate it into *in-situ* gel for nasal delivery. Such nasal delivery of olanzapine will provide prolonged contact time with nasal mucosa, enhanced targeting to the brain and consequent enhanced therapeutic action with lower side effects.

Different formulations of Nanoemulsion were prepared using the following materials: oleic acid as oil phase while polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80) and polyethylene glycol 400 (PEG 400) were selected to be used as surfactant and co-surfactant, respectively. The ratio of the components of the system was determined through the construction of pseudo-ternary phase diagram. Several formulations of nanoemulsion were prepared and full characterization was accomplished through measurement of the conductivity, transmittance, pH, viscosity, the hydrodynamic diameter, polydispersity index, zeta potential and entrapment efficiency.

The selected formula showed an excellent nanoemulsion with a size in a nano meter range (about 110 nm), good polydispersity index (0.2), which indicated a homogenous size distribution with acceptable stability as indicated by the thermodynamic stability test. The cumulative percentage of olanzapine release profiles from nanoemulsions showed a good release profile after 5 hours.

The selected formula was further investigated and processed into *in-situ* nasal gel using a thermos-sensitive polymer (poloxamer 407) as the *in-situ* gelling polymer. Two *in-situ* nasal gel formulations were prepared, the first one contained only poloxamer 407 in a concentration of 16% (wt/v), while hydroxypropyl methyl cellulose was added to the second formula to impart

mucoadhesive character to it. In addition, an *ex-vivo* permeation study was conducted using Franz diffusion cell and exhibited an adequate permeation of olanzapine across sheep nasal mucosa.

Pharmacodynamic study on rats using Paw test demonstrated a very clear enhancement in the antipsychotic effect in the following order: Nanoemulsion-based *in-situ* gel with mucoadhesive > Nanoemulsion-based *in-situ* gel > nanoemulsion > olanzapine solution. Very interestingly, the nanoemulsion-based *in-situ* gel showed similar antipsychotic effect compared to a well-known antipsychotic drug, haloperidol, when given intra-peritoneally. FTIR study demonstrated the compatibility of the olanzapine with the other excipients that used in the formula.

To conclude, nanoemulsion-based nasal *in-situ* gel of olanzapine can be considered a promising model as a drug delivery system for lipophilic drug for achieving direct nasal to brain delivery. However, further investigations on olanzapine accumulation in brain are recommended.

2021 ميلادي

١٤٤٣ هجري



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

صياغة هلام انفي يتشكل موقعا للمستحلب النانوي للاولانزابين كنظام مبتكر للتوصيل الدوائي

زهراء حسين علي

رسالة ماجستير

في الصيدلة

باشراف

الاستاذ المساعد الدكتور ميسر محمد علي القوطجي

الخلاصة

يعانى التوصيل الفموي للأولانزابين من توافر حيوي منخفض بسبب محدودية الذوبانية وتأثير المرور الاول في الكبد. بالاضافة الى الآثار الجانبية المبلغ عنها التي سببها التأثير المحيطي بدلاً من التأثير المركزي في الدماغ.

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير مستحلب النانو من أولانزابين ودمجه في هلام يتشكل موضعياً لأىصال الدواء عن طريق الأنف. سيوفر هذا التوصيل الأنفي لأولانزابين استهدافاً محسناً للدماغ ، ويطيل وقت التلامس مع الغشاء المخاطي للأنف وبالتالي يعزز التأثير العلاجي مع تقليل الآثار الجانبية المحتملة.

تم تحضير تراكيب مختلفة من مستحلب النانو باستخدام المواد التالية: حمض الأوليك كطور زيتي بينما تم اختيار (Tween 80) كمنشط سطحي او خافض للتوتر السطحي و (PEG 400) لاستخدامه كخافض للتوتر السطحي المشترك.

تم تحديد نسبة مكونات النظام من خلال إنشاء مخطط المرحلة الثلاثية الزائفة. تم تحضير العديد من الصيغ من مستحلب النانو وتم إنجاز التوصيف الكامل من خلال قياس التوصيلية ، النفاذية ، درجة الحموضة ، اللزوجة ، القطر الهيدروديناميكي ، مؤشر التشتت المتعدد ، فرق الجهد السطحي ، وكفاءة التحميل.

أظهرت الصيغة المختارة مستحلب نانوي ممتاز بحجم في نطاق النانو متر (حوالي ١١٠ نانومتر) ، مؤشر تشتت متعدد جيد (٠.٢) ، مما يشير إلى توزيع حجم متجانس مع ثبات مقبول كما هو موضح في اختبار الثبات الديناميكي الحراري. أظهرت النسبة المئوية التراكمية لمعدلات إطلاق الأولانزابين من مستحلبات النانو تحريراً جيداً للدواء بعد مرور ٥ ساعات من التجربة.

تم تقييم الصيغة المختارة بشكل أكبر وتم تصيغها بشكل هلام أنفي في الموقع باستخدام poloxamer 407 كبوليمر هلامي يتشكل في الموقع. تم تحضير اثنين من تركيبات هلام الأنف الذي يتشكل في الموقع الأولى تحتوي فقط على poloxamer 407 بتركيز ١٦٪ ، بينما تمت إضافة هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز إلى الثانية لإضفاء طابع الالتصاق المخاطي إلى الصيغة.

بالإضافة لذلك تم دراسة نسبة اختراق الغشاء الحيوي خارج جسم الكائن الحي باستخدام خلية فرانز وأبدت الصيغة المختارة اختراقاً جيداً لنسيج الأنف المخاطي للأغنام.

أظهرت دراسة الديناميكا الدوائية على الفئران باستخدام اختبار (باو) تحسناً واضحاً جداً في التأثير المضاد للدهان بالترتيب التنازلي التالي: هلام يتكون في الموقع يحتوي على مستحلب النانو مع

لاصق مخاطي < هلام يتكون في الموقع يحتوي على مستحلب النانو> مستحلب نانوي للاولانزابين < محلول اولانزابين.

ومن المثير للاهتمام ، أن الهلام الذي يتكون في الموقع ويحتوي على مستحلب النانو أظهر تأثيرًا مضادًا للدهان مشابهًا مقارنة بعقار مضاد للدهان معروف ، الهالوبيريديول ، عند إعطائه داخل الصفاق. كما أظهرت دراسة FTIR توافق عقار اولانزابين مع السواغات الأخرى المستخدمة في الصيغة.

في الختام ، يعتبر هلام أولانزابين الذي يتكون في الأنف ويحتوي على مستحلب النانو نظامًا واعدًا لتوصيل الأدوية لاستخدامه مع العقارات المحبة للدهون لتحقيق توصيل مباشر من الأنف إلى الدماغ. و يوصى بإجراء مزيد من الأختبارات حول تراكم عقار الأولانزابين في الدماغ.