The Republic of Iraq

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Mosul / College of Science

Department of Chemistry

Preparation and use of overlapping hydrogel systems and studying their role in the systemic release of some chronic disease drugs

Amena Farouk Sunallah Abdallah Al-Omari

Ph.D. Thesis

In

Chemistry / Industrial Chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Fawzi Habeeb Jabrail

1445 A.H **2023 A.D**

Abstract

Drug delivery systems were prepared by blending chitosan's copolymerization with biopolymers, including polysaccharides and modified polysaccharides.Chitosan(CH) was blended with starch (ST), carboxymethyl cellulose (CMC), gum Arabic (GA), pectin (PE), and the modified polysaccharides amide pectin (APE). The hydrogels are prepared using two different mole fractions of the used biopolymers, 50:50M and 75:25M of chitosan to the other used biopolymers. Two cross-linkers cross-link the prepared hydrogel sodium hexametaphosphate (SHMP) and glutaraldehyde (Glu).

All the prepared hydrogels were characterized by fourier-Transform Infrared spectroscopy (FTIR) and proton nuclear magnatic resonance (^{1}H NMR) spectroscopy. The structures of the hydrogels and the surface morphologies were studied using X-ray diffraction (XRD) and field emission scanning electron microscopy (FESEM). Finally, the thermal stability of the prepared hydrogels was analyzed.

The different hydrogels were prepared for drug delivery systems, where polymers play a major role in developing most drug delivery technology due to their ability to control the release process. Therefore, the prepared hydrogel microspheres are first examined for their size and shape factor(S) to evaluate their surface roughness, which helps in the degree of swelling (DS) estimation and drug-loading valuation. The degree of swelling of the prepared hydrogel microspheres shows different characterizations depending on the mole fractions of both polysaccharides in the hydrogel. In addition, the type of cross-linking also shows significant effects on DS. In general, (CH-co-ST) hydrogels of both cross-linkers show more moderate DS in pH=9 compared with pH=2 and pH=7. In addition, the physical cross-linker elevates the DS of the hydrogel. Carboxymethyl cellulose (CMC) present in hydrogels shows depression in DS in all pH_s swelling solutions due to its cellulose backbone. The gum Arabic

hydrogels swell better, especially in ionic cross-linked bedraggles and inside the neutral solution (pH=7). On the other hand, both pectin (PE) and amide pectin (APE) hydrogels show high DS in comparison with others due to their hydrolyzable functional groups and especially the amide group of APE hydrogel chiefly in those hydrogels of ionic SHMP cross-linking and in all pH_s swelling solutions.

Three drug moles, amlodipine, clopidogrel bisulfate, and hydroxychloroquine, were used for loading. Some drugs show high maximum loading percentages (L_{max}%). In contrast, others do not; for example, amlodipine and hydroxychloroquine show high L_{max}%. At the same time, clopidogrel bisulfate gave a low L_{max}%. This is due to the type of their functional groups. Whereas their polarity increases, they may be repulsed or attracted to the ionic groups of the hydrogel or its cross-linker.

The loaded microspheres were characterized by FTIR and FESEM, improving the hydrogel particles loaded with drugs.

Finally, the loaded Microspheres were allowed to release in different pH media and at 37°C. Not all hydrogels are suitable as drug delivery systems, and some are very convenient for one but not for others.The gum Arabic, pectin, and amide pectin are more suitable for drug delivery systems.

الخلاصة

أنظمة الاطلاق المنتظم حضرت من تشابك الكايتوسان مع عدد من البوليمرات متعددة السكريات . النشا (ST) وهو مونومر الكلوكوز ويتكون من بوليمر خطي يسمى الأميلوز وأميلوبكتين المتفرع ،عند خلطه مع الكايتوسان وبنسبتين مولاريتين مختلفتين 50:50 و 75:25 وتشابكهم ايونيا باستخدام سداسي فوسفات الصوديوم (SHMP) وتساهميا باستخدام الكلوترالديهايد(Glu) ليعطي (CH-co-ST)/SHMP و (CH-co-ST)/Glu هيدروجيل . الصمغ العربي (GA) وهو بوليمير متعدد السكريات غير متجانس ذو طبيعة متعادلة الى حامضية ضعيفة وعند خلطه مع الكايتوسان يعطي SHMP /(CH-co-GA) و (CH-co-GA)/Glu)هيدروجيل. البكتين (PE) وهو ايضا بوليمير متعدد السكريات غني بحامض الكلاكتورونيك وممكن الحصول عليه بصورة رئيسية من الفواكه وعند خلطه مع الكايتوسان يعطي (CH-co-PE)/SHMP و (CH-co-PE)/Glu)هيدروجيل. وأخيرا االكايتوسان ممكن تشابكه مع بوليميرات متعددة السكريات مصنعة مثل كاربوكسي مثيل سيليلوز (CMC) حيث اعطى (CH-co-CMC)/SHMP و (CH-co-CMC)/Glu و الأميد بكتين (APE) المحضر مختبريا من البكتين بعد اضافة محلول الأمونيوم له ،عند خلطه مع الكايتوسان سوف يعطي (CH-co-APE)/SHMP و (CH-co-APE)/Glu هيدروجيل .

جميع الهيدروجيلات المحضرة تم تشخيصها بوساطة مطيافية الاشعة تحت الحمراء (FTIR) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي(^{1}HNMR)، تراكيب الهيدروجيلات وأشكال السطح تم دراستها بوساطة مطيافية الاشعة السينية (XRD)وفحص النماذج بواسطة المجهر الالكتروني(FESEM)، اخيرا تم دراسة الأستقرار الحراري للهيدروجيلات المحضرة .

مختلف الهيدروجيلات المحضرة في أنظمة إيصال الدواء تلعب البوليمر فيها الدور الرئيسي في تطوير تقنية أنظمة إيصال الدواء بسبب قابليته على السيطرة على عملية الإطلاق . لذلك،الهيدروجيلات المايكروية تم فحص حجمها وقياس عامل الشكل (S) لتقييم خشونة السطح حيث تساعد في تقدير درجة الأنتفاخ (DS) وتقييم قدرتها على أستيعاب الدواء. درجة الأنتفاخ للهيدروجيلات المايكروية كانت نسبتها مختلفة في الهيدروجيلات المحضرة بالأعتماد على النسبة المولية للبوليمرات المستخدمة بالأضافة الى نوع عامل التشابك ، بصورة عامة الهيدروجيل (CH-co-ST) لكلا نوعي عامل التشابك أعطى درجة أنتفاخ أعلى عند pH=9 مقارنة مع pH=2 و pH=7 ،بالإضافة الى ان عامل التشابك الفيزيائي أعطى اعلى درجة أنتفاخ للهيدروجيل . الهيدروجيلات المحضرة من كاربوكسي مثيل سيليوز (CMC) كانت درجة الأنتفاخ قليلة في جميع المحاليل المحضرة وذلك بسبب وجود السيليلوزفي بنيتها الرئيسية.

الصمغ العربي (GA) كان الأنتفاخ أفضل وخاصة عند عامل التشابك الأيوني وفي المحلول المتعادل pH=7 .

ومن جهة أخرى أظهر كلا الهيدروجيلات المحضرة من البكتين (PE) والأمايد بكتين (APE) أعطت درجة أنتفاخ عالية مقارنة مع الهيدروجيلات الباقية بسبب وجود المجموعات الوظيفية القابلة للتحلل خاصة مجموعة الأمايد وخاصة عند أستخدام عامل التشابك الأيوني (SHMP) وفي جميع المحاليل المحضرة (pH_s) .

تم أستخدام ثلاث تراكيز مختلفة للتحميل من الأدوية (الأميلودبين و كلوبيدغرل ثنائي السلفات وهيدروكسي كلوروكوين) بعض هذه الأدوية أعطى أعلى نسبة تحميل (L_{max}%) والبعض الأخر لا ،كمثال الأميلودبين والهيدروكسي كلوروكوين أعطت نسبة تحميل عالية (L_{max}%) بينما الكلوبيدغرال ثنائي السلفات أعطى نسبة قليلة من (L_{max}%) وذلك يعود بسبب أختلاف نوع المجاميع الوظيفية لها.بينما زيادة القطبية للأدوية ممكن او تدفعها او تجذبها الى المجاميع الأيونية في الهيدروجيل اوعوامل التشابك. الحبيبات المايكروية المحملة تم تشخيصها بوساطة FTIR و FESEM لإثبات ان جزيئات الهيدروجيل أصبحت محملة بالدواء .

أخيرا تم أطلاق الدواء من الحبيبات المايكروية المحملة عند أوساط مختلفة وبدرجة حرارة 37^oC ، ليست جميع الأدوية ملائمة لأنظمة الأطلاق المنتظم للدواء. بعضها يكون مناسبًا والاخر غير مناسب.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العملي
جامعة الموصل/ كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وأستخدام أنظمة هيدروجيل متراكبة ودراسة دورها في الأطلاق المنتظم لبعض أدوية الأمراض المزمنة

امنة فاروق صنع الله عبدالله العمري

اطروحة دكتوراه

الكيمياء / الكيمياء الصناعية

بإشراف

الأستاذ الدكتور فوزي حبيب جبرائيل

1445هـ 2023 م