

Development and Evaluation of Some Multi-particulate Drug Delivery Systems

A Thesis
Presented to
Faculty of Pharmacy, Alexandria University
In partial fulfillment of the
Requirements for the degree

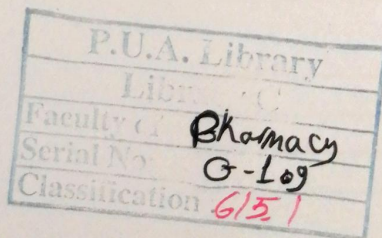


Of
Master of Pharmaceutical Sciences

In
Pharmaceutics

By
Heba Aly Hazzah

B. Pharm. Sci, University of Alexandria, 2006



2011

الملخص العربي

تطوير و تقييم بعض الأنظمة الدوائية متعددة الجسيمات

لاقت الأنظمة الدوائية متعددة الوحدات في الأونة الأخيرة اهتماما كبيرا. و تقدم هذه الأنظمة مرونة في تطوير التركيب الدوائي و كذلك زيادة في المنافع العلاجية للمريض . كما أن لها ميزات تفوق الأنظمة ذات الوحدة الواحدة و ذلك لأنها تساعد علي الحد من الاعتماد علي تفريغ المعدة ، علاوة علي ذلك فهي تضمن توزيع و ادمصاص منتظم للعقار، كما تقلل من أثاره الجانبية الموضعية .

تعد الحبيبات احدي الأنظمة الدوائية متعددة الجسيمات و لها اعداد طباقات صيدلانية عدة ومنها : أنظمة متغيرة الانطلاق ، أنظمة محضرة للتهديف في الجهاز الهضمي، أو بهدف تحسين ادمصاص عقاقير شحيحة الذوبان في الماء وتواجدها الحيوي و غيرها . وهناك طرق مختلفة لتحضير الحبيبات و منها الضغط من خلال فتحات دقيقة ، التحبيب عن طريق الطرد المركزي ، تغليف الحبيبات الخاملة بطبقات من سوائل أو مساحيق مختلفة و التي غالبا يتم استخدامها في حالة العقاقير صغيرة الجرعة.

عقار مسيليات الدوكسازوسين هو علاج فعال لارتفاع ضغط الدم وتضخم البروستاتا الحميد. يبدأ العلاج بالدوكسازوسين بواحد ملغ في اليوم الأول من العلاج ، ثم تضاعف الجرعة تدريجيا بعد سبعة أو أربعة عشر يوما كحد أقصى للجرعة 8 ملغ / يوم و لتحقيق جرعات علاجية فعالة يتطلب هذا النظام ما يصل إلى أربعة خطوات من المعايير، لضمان تجنب الآثار الجانبية .

رغبة في تقديم صياغة للدوكسازوسين متحركة في تواجده الحيوي ، وتعزيزا لوضع جدول زمني مبسط للجرعات تم تطوير (GITS) Gastrointestinal Therapeutic System. و قد تم إدخال هذا النظام في الأسواق الدوائية باسم Cardura XL هو عبارة عن قرص مكسو بطبقة شبه نافذة بينما ينقسم القرص إلى طبقتين : طبقة "فعالة" ، و طبقة "دفع" تحتوي على مكونات نشطة أوزوموزيا . بعد ترطيب كافي للقرص يتم ضخ معلق من العقار مما يؤدي إلى انطلاقه عن طريق فتحة صغيرة، تم حفرها بالليزر و لكن تقنية كذلك متطورة و باهظة التكاليف .

لذا تهدف هذه الدراسة إلى تقييم و توصيف كريات السكر المحضرة بالمعمل و مقارنتها بنظيرتها المستوردة كما تهدف إلي إعداد كريات الدوكسازوسين ذات الانطلاق المعدل و تقديم مجموعة متنوعة من نماذج الانطلاق المختلفة باستخدام تقنية الاعداد طباقات والالات بسيطة. تم استخدام حلة الكسوة لهذه الدراسة التي تمثل الأيسط و الأكثر توافرا و شيوعا في جميع المصانع الدوائية. ولتحقيق هذا الهدف تم استخدام اثنين من البوليمرات الأكثر استخداما وهما إيثيل سيليلولوز (Aquacoat®) ، و بوليمرات حمض الأكريلات Eudragit RS100® .

و يتم تقسيم هذا العمل إلى فصلين :

الفصل الأول : توصيف و تقييم الخصائص الفيزيوكيميائية للكريات المستوردة و المصنعة بالمعمل

تم تحضير كريات السكر عن طريق الرش المتتالي من الشراب البسيط والنشا على حبات السكر . و قد فصلت الكريات من حجم 710-1000 ميكرومتر لتقييم وتوصف بالمقارنة مع نظائرها المستوردة و الأكثر استخداما المصنوعة من السكر و السليلوز . وكذلك تم دراسة سلوكهم تجاه مختلف العقاقير و منها مسيلات الدوكسازوسين و أتورفاستاتين الكالسيوم. كما تم دراسة معدلات الانطلاق من الكريات المحملة بالعقارين السابق ذكرهم على حد سواء

و تم أيضا تقييم تأثير نسبة الماء للكحول المستخدم في تحميل العقار علي معدلات الانطلاق. علاوة على ذلك، تم دراسة الثبات وتأثير التخزين علي معدلات الانطلاق.

وكشفت نتائج هذا الفصل ما يلي :

1. يمكن تحضير كريات السكر بما يقرب من عشر تكلفة كريات السكر المستورد عن طريق رش الشراب البسيط باستخدام كريستالات السكر كبذور أولية. و قد أثمرت هذه الطريقة عن نتائج مرضية وبالإضافة إلى ذلك، فإنها أظهرت إلي حد كبير نفس الخصائص مقارنة بكريات السكر المستوردة وبهذا يمكن اعتماد هذا الأسلوب في إعداد الكريات غير مكلفة دون الاحتياج إلى شراء معدات جديدة.

2. أظهرت الأنواع المختلفة من الكريات مختلفة المصدر بعض الاختلافات خاصة نحو الرطوبة حيث أن الكريات السكرية ذابت في حين احتفظت الكريات السليوليزية بشكلها. و بالإضافة إلى ذلك، لوحظ تفضيلية ادمصاص الدواء باختلاف شحناتها بشكل مختلف. حيث كان ادمصاص كريات السكر الدوكسازوسين لا شيء. ومع ذلك ، أظهرت أعلى ادمصاص للأتورفاستاتين الذي ينسب إلى تفاعل عن طريق رابطة هيدروجينية على سطح كريات السكر. على العكس من ذلك ، كان ادمصاص الكريات السليوليزية للدوكسازوسين أعلى منه في حالة أتورفاستاتين الذي تجلى أكثر من في وجود المياه. ويعزى ذلك إلى تأين العقاقير ؛ مما سمح للعقاقير الموجبة بالتفاعل بالإيجاب على سطح الكريات المنتفخة سالبة الشحنة ، في الوقت نفسه ، أدى إلي زيادة النفور من العقار الأنيوني.

3. وأظهرت الكريات باختلاف أنواعها المحملة بعقاقير ذات شحنات مختلفة اختلافات في معدل الانطلاق الأولي. وكانت معدل الانطلاق من كريات السكر لكلا العقارين أعلى من الكريات السليوليزية و يرجع ذلك بسبب الإذابة الأساسية للسكر وعدم تفكك الكريات السليوليزية من ناحية أخرى ، تباطؤ معدل الانطلاق الأولية للدوكسازوسين من الكريات السليوليزية عنها في حالة الأتورفاستاتين تأكيدا للادمصاص التفضيلي للعقارات بالإضافة إلي إن ذلك التأخير يزيد مع زيادة نسبة الماء إلى الكحول في محلول العقار المستخدم في التحميل.

4. أظهر التخزين تأثيرا على معدلات الانطلاق من الكريات السليوليزية المحملة بالعقاقير من محلول كحولي مطلق حيث لوحظ انخفاض في معدل الانطلاق الأولية لعقار للدوكسازوسين نظرا لادمصاص الرطوبة وزيادة ادمصاص التفضيلي. على العكس من ذلك ، لوحظ زيادة في معدل الانطلاق من الكريات المحملة بالأتورفاستاتين ، ويرجع ذلك إلى تناثر العقار من سطح الكريات. و الجدير بالذكر أن تأثير التخزين الأكثر وضوحا كان في حالة الكريات السكرية ، حيث لوحظ وجود انخفاض كبير في معدل الانطلاق. ويعزى ذلك إلى التبلور من سطح السكر متحفظا علي العقار في الداخل.

الفصل الثاني : دراسة تقنيات بسيطة لإعداد كريات ميسيلات الدوكسازوسين محكمة الانطلاق.

في هذا الفصل تم دراسة تقنية بسيطة باستخدام تقنية التحميل علي حبيبات خاملة لإعداد كريات دوكسازوسين و تبعتها كسوة الكريات باستخدام اثنين من البوليمرات الأكثر شيوعا وهي Aquacoat و Eudragit 100 RS بمستويات كسوة مختلفة (5 % ، 15 % ، 20 % ، و 30 %) و (5 % ، 10 % ، 15 % ، و 20 %) على التوالي. كما تمت دراسة تأثير المواد المضافة ذات قابلية مختلفة للماء إلي Aquacoat على معدل الانطلاق حيث أدرج بوليمر هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز مع Aquacoat بنسب مختلفة وبالإضافة إلى ذلك ، تم استخدامه في تحميل العقار على الكريات ثم تم تكسيته بال Aquacoat. في محاولة أخرى ، حملت بالكريات بمحلول من العقار