



۹۴۲۲۹



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی

سوسپانسیون سوکرافیت

توسط:

مهديه ضیائی

به راهنمایی:

دکتر پیام خزائلی

دکتر فرزاد کبارفرد

۱۳۸۶ / ۲ / ۲۹

شماره پایان نامه:

تابستان ۱۳۸۶

۹۹ ۶۳۴

تقدیم به:

مادر عزیزم

او که بهترین بهانه بودن و بالیدن است
او که روشنایی نگاهش، گرمی کلامش و دستان نوازشگرش،
سرمایه‌های جاودان زندگی‌م است.
هرچه کردم برای اوست و هرچه دارم از آن اوست.

با تقدیر و تشکر از:

اساتید ارجمند

جناب آقای دکتر پیام خزائلی

جناب آقای دکتر فرزاد کبارفرد

که در تمامی مراحل این پایان نامه صمیمانه یاریم نمودند.

خلاصه

مقدمه: سوکرافیت که ملح آلومینیوم سوکروز اکتاسولفات محسوب می‌شود، به عنوان داروی ضداولسر در درمان اولسر معده و دئودنوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجا که پراکنده شدن هرچه بیشتر ذرات با تریذیری کافی در اثربخشی بیشتر دارو مؤثر است و با توجه به تأمین چنین هدفی در فرمولاسیون سوسپانسیون‌ها و نیز با توجه به عدم تولید داخل این شکل دارویی در ایران، در این تحقیق اقدام به فرمولاسیون سوسپانسیون سوکرافیت شد.

روش کار: اولین مرحله در فرمولاسیون سوسپانسیون، انتخاب یک عامل ترکننده مناسب است. لذا بدین منظور از درصدهای مختلف تووین ۶۰ و اسپان ۶۰ استفاده گردید. سری HLB بین ۶ تا ۱۰ تهیه، به کمک معادله Paddy زاویه تماس اندازه‌گیری و بهترین ترکننده که مخلوط سورفکتانت با $HLB=9$ بوده، انتخاب شد. مرحله بعدی کار انتخاب یک عامل فلوکوله‌کننده مناسب بود. بنابراین پس از بررسی چند الکترولیت، از درصدهای مختلف Na_3PO_4 استفاده و با محاسبه پارامترهای F و β ، غلظت مناسب انتخاب گردید برای کاهش سرعت ته‌نشینی از دو عامل قوام دهنده CMC و کارباپول ۹۳۴ استفاده شد و پس از محاسبه پارامترهای F و β ، غلظت‌های مختلف از این عوامل قوام‌دهنده، کارباپول با غلظت مناسب به عنوان قوام‌دهنده انتخاب گردید. پایداری شیمیایی سوسپانسیون تهیه شده نیز بررسی و تاریخ انقضاء آن (۲۰/۱۶ ماه) تعیین گردید. علاوه بر آن تغییرات شکل و اندازه ذره‌ای برای فرمولاسیون تهیه شده، به کمک میکروسکوپ نوری مجهز به دوربین تعیین و با نمونه خارجی (Antepsin)^(R) مقایسه و خواص رئولوژیک فراورده نهایی کنترل گردید. همچنین انحلال دارو از حامل سوسپانسیون نیز در محیط اسیدی بررسی گردید.

نتایج: در این مطالعه بهترین سورفکتانت با $HLB=9$ ، Na_3PO_4 با غلظت ۲٪ به عنوان فلوکولانت و کارباپول با غلظت ۰/۳٪ به عنوان عامل قوام‌دهنده مناسب انتخاب گردید. تاریخ انقضای نمونه

سوسپانسیون تهیه شده برابر ۲۰/۱۶ ماه تعیین شد. تغییر شکل و اندازه ذره‌ای و رشد کریستالی بعد از سه ماه نگهداری مشاهده نشد و سوسپانسیون تهیه شده رفتاری پلاستیک با تیکسوتروپی مناسب داشت. روند انحلال مشابهی بین سوسپانسیون فرموله شده و نمونه خارجی در محیط اسیدی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که می‌توان سوکرافیت را در شکل دارویی سوسپانسیون با خواص مناسب یک سیستم پراکنده، اندازه ذره‌ای مناسب و پایداری کافی عرضه نمود.

لغات کلیدی: فرمولاسیون، سوسپانسیون، سوکرافیت

Abstract

Introduction: Sucralfate , an aluminium salt of sucrose octasulphate , as an anti ulcer drug which is used in the treatment of gastric and duodenal ulcers.

Because of good dispersion of wet particles which is led to more efficacy in suspensions and because of absence of an Iranian sucralfate suspension formula we tried to formulate an sucralfate suspension as a dosage form.

Material and methods: The first step in formulation of suspension is to choose a suitable wetting agent. Therefore , different mixtures of Tween and Span 60 with series of HLB between 6 and 10 were prepared, and contact angle was concluded by Paddy equation. The best wetting agent which have HLB=9 was selected.

The next step was the selection of a suitable flocculating agent. Then several formulations were prepared, and suitable flocculating agent was selected by the measuring of two parameters F value and degree of flocculation (β).

In a good suspension the sedimentation rate should be decreased. So two thickening agent (CMC and Carbopol) were used with different concentrations. The F and β values were measured and suitable thickening agent was selected.

Chemical stability of the formulated suspension was studied and expiration date (20.16 months) was determined. Changes in shape and particle size were studied by using a equipped with a digital camera and the rheological study by used a Brookfield rheometer was carried out. Also the dissolution study was done in acidic media.

Results: The suitable surfactant had a HLB value equal to 9 and the the best flocculant was $\text{Na}_3 \text{PO}_4$ at concentration of 2%. The best consistency was achieved with carbopol at concentration of 0.3%. The expiration of formulated suspension was about 20.16 months, with no changes in shape and particle size during three months storage. The formulated suspension shows a plastic flow with suitable thixotropy and similar dissolution profile like as the brand one.

Conclusion: The results of this study show that sucralfate can be formulated in a suspension dosage form with suitable dispersion properties like as consistency, particle size and stability.

Key words: formulation, suspension, sucralfate.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
I خلاصه فارسی	
III خلاصه انگلیسی	
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- پیشگفتار و هدف ۲	
۲-۱- کلیات ۳	
۱-۲-۱- سوکرافیت ۳	
۱-۱-۲-۱- اشکال دارویی ۳	
۲-۱-۲-۱- نام‌های تجاری ۳	
۳-۱-۲-۱- فرمول بسته و نام شیمیایی ۳	
۴-۱-۲-۱- ساختمان شیمیایی ۳	
۵-۱-۲-۱- کاربرد درمانی ۴	
۶-۱-۲-۱- مکانیسم اثر ۴	
۷-۱-۲-۱- اثرات فارماکولوژیک ۴	
۸-۱-۲-۱- خواص فارماکوکینتیک ۵	
۹-۱-۲-۱- عوارض جانبی ۶	
۱۰-۱-۲-۱- تداخلات دارویی ۶	
۱۱-۱-۲-۱- منع مصرف و احتیاط ۶	
۱۲-۱-۲-۱- خصوصیات فیزیکوشیمیایی ۷	

عنوان	صفحه
۱-۲-۱-۱۳- شرایط پایداری و نگهداری	۷
۱-۲-۱-۱۴- روش شناسایی و تعیین مقدار	۷
۱-۲-۲-۲- سوسپانسیون‌ها	۸
۱-۲-۲-۱- سیستم‌های پراکنده	۸
۱-۲-۲-۲- سوسپانسیون دارویی	۸
۱-۲-۳-۱- ملاحظات تئوریک	۹
۱-۲-۳-۱- خواص بین سطحی ذرات پراکنده	۹
۱-۲-۳-۲- نیروهای موجود در سطح ذره پراکنده و پدیده تداخل بین ذرات	۱۰
۱-۲-۳-۳- تفاوت‌های بین سوسپانسیون فلوکوله و دفلوکوله	۱۳
۱-۲-۳-۴- سرعت ته‌نشینی ذرات در سوسپانسیون	۱۳
۱-۲-۴-۱- خواص رئولوژیک سوسپانسیون	۱۵
۱-۲-۴-۱- سیستم‌های نیوتنی	۱۶
۱-۲-۴-۲- سیستم‌های غیرنیوتنی	۱۷
۱-۲-۵- تیکسوتروپی	۲۱
۱-۲-۶- فرمولاسیون سوسپانسیون	۲۲
۱-۲-۶-۱- ترکردن ذرات و عوامل ترکرنده	۲۳
۱-۲-۷- کنترل فلوکولاسیون	۲۴
۱-۲-۸- روش تهیه سوسپانسیون	۲۵
۱-۲-۹- مطالعات پایداری در سوسپانسیون‌ها	۲۵

عنوان	صفحه
فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها	
۱-۲- مواد و دستگاه‌ها.....	۲۸
۱-۱-۲- مواد.....	۲۸
۲-۱-۲- دستگاه‌ها.....	۲۹
۲-۲- تهیه و انتخاب یک عامل ترکننده مناسب.....	۳۰
۱-۲-۲- تهیه مخلوط سورفکتانت با HLB متفاوت.....	۳۰
۲-۲-۲- تهیه سورفکتانت با III.B مناسب.....	۳۰
۳-۲-۲- تهیه محلول ۱٪ از هر سورفکتانت.....	۳۱
۴-۲-۲- اندازه‌گیری کشش سطحی محلول‌های سورفکتانت با دستگاه تانسومتر.....	۳۱
۵-۲-۲- تهیه دیسک از پودر سوکرافیت.....	۳۲
۶-۲-۲- تعیین حداکثر ارتفاع قطره محلول‌های سورفکتانت بر روی دیسک سوکرافیت و محاسبه زاویه تماس.....	۳۲
۳-۲- انتخاب فلوکولانت مناسب.....	۳۳
۱-۳-۲- تهیه سوسپانسیون‌هایی با غلظت‌های مختلف از KH_2PO_4 و Na_3PO_4 و K_2HPO_4	
۴-۲- انتخاب عامل قوام‌دهنده مناسب.....	۳۳
۱-۴-۲- تهیه سوسپانسیون با غلظت‌های مختلف از CMC و کاربویل.....	۳۴
۵-۲- تهیه سوسپانسیون نهایی سوکرافیت.....	۳۴
۶-۲- رسم منحنی استاندارد برای سوکرافیت.....	۳۵

عنوان	صفحه
۷-۲- آنالیز سوسپانسیون سوکرافیت	۳۵
۸-۲- بررسی پایداری شیمیایی سوسپانسیون تهیه شده	۳۶
۹-۲- بررسی تغییرات شکل ذرات در طول نگهداری	۳۷
۱۰-۲- تعیین اندازه ذره‌ای و مقایسه با نمونه سوسپانسیون خارجی	۳۷
۱۱-۲- انجام مطالعات رئولوژیک	۳۷
۱۲-۲- بررسی روند انحلال سوسپانسیون سوکرافیت	۳۷

فصل سوم: نتایج

۱-۳- نتایج حاصل از بررسی جهت انتخاب عامل ترکنده مناسب	۳۹
۱-۱-۳- تهیه محلول‌های سورفکتانت با HLB متفاوت	۳۹
۲-۱-۳- تعیین کشش سطحی محلول‌های سورفکتانت با دستگاه تانسیومتر	۳۹
۳-۱-۳- تعیین ارتفاع قطره محلول‌های سورفکتانت بر روی دیسک سوکرافیت و محاسبه زاویه تماس	۳۹
۲-۳- نتایج حاصل از بررسی جهت انتخاب فلوکولانت مناسب	۳۹
۳-۳- نتایج حاصل از بررسی جهت انتخاب عامل قوام‌دهنده مناسب	۴۰
۴-۳- تهیه نهایی سوسپانسیون و تأثیر عوامل بکار رفته در آن	۴۰
۵-۳- نتایج مربوط به رسم منحنی استاندارد سوکرافیت	۴۰
۶-۳- نتایج مربوط به آنالیز سوسپانسیون سوکرافیت	۴۱
۷-۳- نتایج حاصله از بررسی پایداری شیمیایی سوسپانسیون سوکرافیت و محاسبه تاریخ انقضاء مصرف	۴۱

عنوان	صفحه
۸-۳- نتایج حاصل از بررسی تغییرات شکل و اندازه ذره‌ای در طول نگهداری.....	۴۱
۹-۳- نتایج حاصل از انجام مطالعات رئولوژیک.....	۴۲
۱۰-۳- نتایج حاصل از مطالعه روند سرعت انحلال.....	۴۲

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۱-۴- انتخاب عامل ترکننده مناسب.....	۵۸
۲-۴- انتخاب یک فلوکولانت مناسب.....	۵۹
۳-۴- عامل قوام‌دهنده مناسب.....	۶۰
۴-۴- بررسی پدیده رشد کریستالی.....	۶۱
۵-۴- بررسی خصوصیات رئولوژیک.....	۶۲
۶-۴- بررسی کینتیک، پایداری شیمیایی و تاریخ انقضای مصرف.....	۶۳
۷-۴- بررسی روند انحلال.....	۶۳

فصل پنجم: منابع

منابع.....	۶۵
------------	----

فصل اول

مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف

سوکرافیت ملح آلومینیوم سوکروز اکتاسولفات است که در درمان اولسر معده و دئودنوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. بعد از مصرف، دارو بلافاصله با اسید معده واکنش داده و به صورت توده چسبنده، ویسکوز و خمیری شکل در می‌آید که به عنوان پوشش محافظتی بر روی ناحیه اولسر عمل می‌کند و آن را از تاثیر پپسین، اسید معده و نمکهای صفاوی حفظ می‌نماید. علاوه بر این قابلیت بافری کردن محیط معده را نیز دارد.

بدیهی است هرچه ذرات سوکرافیت سریع‌تر و بیشتر تر شده و در محیط گوارش پراکنده شوند، وسعت و شدت اثر بیشتری خواهند داشت. در بین سیستم‌های دارورسانی سوسپانسیون‌ها سیستم‌های پراکنده و هتروژنی هستند که از پراکنده‌شدن ذرات جامد غیر قابل حل در یک حامل ایجاد می‌شوند. در سوسپانسیون‌های دارویی مرحله از هم باز شدن و تریذیری ذرات که دو مرحله اساسی در اثر بخشی اشکال جامد خوراکی محسوب می‌شوند وجود ندارد و از این رو اثر بخشی دارو در این شکل دارویی با سرعت بیشتر و به طور موثر تری انجام خواهد گرفت. همچنین مزیت دیگر اشکال دارویی خوراکی مایع نظیر سوسپانسیون، سهولت بلع در کودکان و کهنسالان می‌باشد.

علی‌رغم وجود نمونه خارجی فرمولاسیون سوسپانسیون سوکرافیت در بازار دارویی ایران انجام نشده است، لذا هدف این تحقیق ارائه یک شکل دارویی جدید از سوکرافیت در بازار دارویی داخل می‌باشد.

۲-۱- کلیات

۱-۲-۱- سوکرافیت

۱-۲-۱-۱- اشکال دارویی (۱)

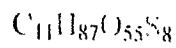
۱- قرص: ۱ g، ۵۰۰ mg

۲- سوسپانسیون: ۱g / 10ml

۱-۲-۱-۲- نامهای تجاری

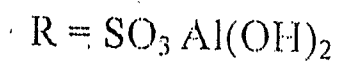
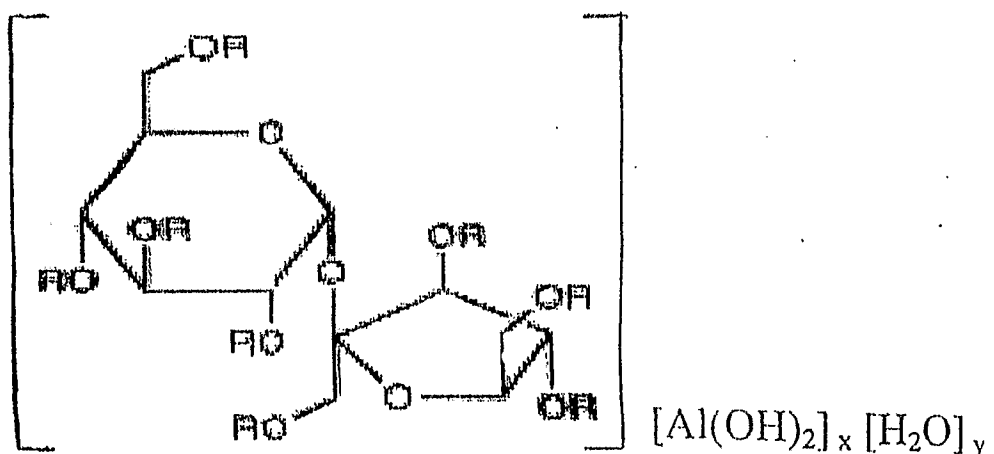
از معمولترین نامهای تجاری می توان به Carafate و Antepsin اشاره نمود (۲).

۱-۲-۱-۳- فرمول بسته و نام شیمیایی (۳)



α -D-glucopyranoside, β -D-fructofuranosyl-, octakis-(hydrogen sulfate), aluminum complex.

۱-۲-۱-۴- ساختمان شیمیایی (۳)



(x = 8 to 10 and y = 22 to 31)

۱-۲-۱-۵- کاربرد درمانی

این دارو برای درمان اولسر معده و دئودنوم و نیز خونریزیهای دستگاه گوارش ناشی از مصرف آسپرین و دیگر NSAIDs به کار میرود (۱). سوکرالفیت همچنین در پیشگیری از اولسرهای ناشی از استرس (stress ulcer) و بهبود رفلاکس مری- معده مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲).

۱-۲-۱-۶- مکانیسم اثر

دارو در ترکیب با موکوس گوارشی کمپلکسی را تشکیل میدهد که سدی غیر قابل نفوذ بر روی موضع آسیب دیده ایجاد می‌کند (۵ و ۴). این کمپلکس ناشی از باندهای یونی یا الکتروستاتیک بین مولکولهای دارویی با بار منفی و پروتئین های موکوسی با بار مثبت می‌باشد (۶). اگرچه گلیکوپروتئین های موکوس در حالت عادی بار منفی دارند اما موکوس آسیب دیده شامل باقیمانده‌های سلولی، فیبرین و اجزای سرمی است که بر سائیتی که با دارو باند می‌شود اثر می‌گذارد و از این رو اتصال دارو در شرایط التهابات مزمن و اولسر بیشتر انجام می‌گیرد و کمپلکس ایجاد شده سد محافظتی ناحیه اولسر در برابر ترشحات گوارشی (صفرا، پپسین و اسید) خواهد بود (۷). لازم به ذکر است که هر یک گرم از دارو قادر خواهد بود ۱۶-۱۴ mEq از اسید معده را خنثی کند (۸). دیگر مکانیسم های محافظتی ذکر شده شامل افزایش سنتز پروستاگلاندین، تحریک ترشح بیکربنات (۹)، افزایش تولید موکوس ناحیه GI و نیز کاهش ترشح اسید می‌باشد (۱۰).

۱-۲-۱-۷- اثرات فارماکولوژیک

عملکرد درمانی سوکرالفیت بیشتر از طریق تاثیر موضعی بر ناحیه اولسر است. دارو پس از مصرف بلافاصله با اسید معده واکنش داده، به صورت خمیری چسبنده، ویسکوز و غلیظ در می‌آید که قابلیت بافری کردن محیط معده و باند شدن به مولکولهای پروتئینی موکوس آسیب دیده را دارد (۱). دارو در این حالت کمپلکس پایدار و نامحلولی را تشکیل می‌دهد که به عنوان پوشش

محافظتی بر ناحیه اولسر عمل کرده و آنرا از ترشح پیسین، اسید معده و نمکهای صفاوی حفظ می‌کند (۷) .

۱-۲-۱-۸- خواص فارماکوکینتیک

جذب: دارو به مقدار کمی از دستگاه گوارش جذب می‌شود که این کمی جذب به دلیل قطبیت بالا و حلالیت کم آن است و تنها ۳-۵٪ مقدار داروی مصرفی وارد جریان سیستمیک می‌شود. به دنبال مصرف این دارو مقدار کمی یون آلومینیوم نیز آزاد می‌گردد که جذب و در ادرار ترشح می‌شود (۲) .

توزیع: توزیع دارو به دنبال جذب سیستمیک در بافتها و بدن انسان مشخص شده نیست. اما در حیوانات توزیع سوکرالفات ۲۰٪ وزن بدن است. ۹۵٪ دوز مصرفی در دستگاه گوارش می‌ماند و تنها مقدار کمی از آن به کبد، کلیه ها، عضلات اسکلتی، بافتهای چربی و پوست وارد می‌شود. دارو در خون به پروتئین های پلاسمایی (مثل ترانسفرین و آلبومین) متصل شده و انتقال می‌یابد. از آنجا که دارو اثر درمانی خود را مستقیماً بر محل اثر اعمال می‌کند، طول اثر آن وابسته به مدت زمان تماس با محل اثر است که حداکثر تا ۶ ساعت می‌باشد. تماس دارو با محل اثر نیز با عواملی چون ویسکوزیته و چسبندگی دارو، تمایل بالای آن به موکوس گوارشی و نیز واکنش کم وابسته به اسید معده است. به طور متوسط ۳۰٪ دوز مصرفی برای ۳ ساعت در ناحیه گوارش باقی می‌ماند (۱۱ا)

دفع: از آنجا که سوکرالفات متابولیزه نمی‌گردد، بدون تغییر و طی ۴۸ ساعت از بدن دفع می‌شود. ۹۵٪ دوز خوراکی از راه مدفوع و ۳-۵٪ در ادرار ترشح و دفع می‌گردد (۱۱) .

۱-۲-۱-۹- عوارض جانبی (۸۱)

شایع ترین عارضه مصرف این دارو، یبوست (با درصد شیوع ۲٪) می باشد. سایر عوارض (با درصد شیوع بسیار کم) از این قرارند:

- عوارض گوارشی: اسهال، خشکی دهان، نفخ، تهوع، استفراغ و سوء هاضمه.

- عوارض عصبی: گیجی، بی خوابی، سر درد، سرگیجه و خواب آلودگی.

- عوارض پوستی: راش و خارش.

- سایر عوارض: درد پشت و سر درد.

۱-۲-۱-۱۰- تداخلات دارویی (۱)

- در مصرف همزمان با داروهای ضد انعقاد خوراکی مثل وارفارین، اثر داروی ضد انعقاد کاهش می یابد.

- فراهمی زیستی داروهای چون تئوفیلین، تتراسایکلین، کتوکونازول و کینولونها در مصرف همزمان کاهش می یابد.

- مصرف همزمان با کینیدین موجب کاهش سطح سرمی و اثر درمانی کینیدین می گردد.

- اثر درمانی H₂ آنتاگونیست ها، دیکلوفناک، دیگوکسین، پنیسیلامین، فنی توئین، هیدانتوئین،

لووتیزوکسین، سایمتیدین و رانیتیدین نیز در مصرف همزمان با سوکرافیت کاهش می یابد.

۱-۲-۱-۱۱- منع مصرف و احتیاط (۱)

از آنجا که در تجویز سوکرافیت در هر صورت مقداری آلومینیوم از دستگاه گوارش جذب می شود در مصرف همزمان با دیگر ترکیبات حاوی آلومینیوم (مانند برخی آنتی اسیدها) بایستی احتیاط لازم صورت گیرد. به خصوص در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیوی یا بیمارانی که تحت دیالیز قرار می گیرند.

- به دلیل عدم توانایی کلیه در دفع آلومینیوم اضافی و نیز عدم جداسازی این یون توسط دستگاه دیالیز- تجمع آلومینیوم و سمیت با آن ممکن است رخ دهد.

همچنین با توجه به اینکه بیماری زخم دوازدهه یک بیماری مزمن و برگشت پذیر است، نایستی انتظار داشت که دارو تغییری در شدت و یا تکرر زخم‌های دوازدهه‌ای که بعداً ممکن است بوجود آیند ایجاد کند.

۱-۲-۱-۱۲- خصوصیات فیزیکوشیمیایی

سوکرافیت پودری سفید رنگ، بی بو و بی شکل است که در آب، اتانل و کلروفرم نامحلول بوده و در اسید هیدروکلریک و هیدروکسید سدیم قابل انحلال است (۱۲ و ۱۳).

pKa آن بین ۱/۱۹-۴۳/۱ می باشد (۱۲).

۱-۲-۱-۱۳- شرایط پایداری و نگهداری (۱۱)

دارو بایستی در ظروف کاملاً در بسته، به دور از حرارت و در دمای ۳۰-۱۵ درجه سانتیگراد نگهداری و از انجماد حفظ شود.

۱-۲-۱-۱۴- روش شناسایی و تعیین مقدار

عمده‌ترین روش‌های شناسایی و تعیین مقدار عبارتند از:

HPLC (۳): فاز متحرک، سولفات آمونیوم ۱۳/۲٪ و اسیدفسفریک، ستون L_8 با اندازه ۳۰ cm × ۳/۹ mm، دمای ستون ۳۰ درجه سانتی‌گراد، سرعت جریان ۱ ml در هر دقیقه و حجم تزریق ۵۰ μl.

جذب اتمی (۱۴ و ۱۵):

منبع نور: لامپ هالوکاتد هیدروژن، شعله نیتروس‌اکساید استیلن، حساسیت دستگاه ۰/۱ mg/l و محدوده قابل شناسایی ۰/۳-۱۰۰ mg/l، طول موج ۳۹۶ نانومتر.