

دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع :

اثرات مواد بایزکننده بر روی خواص فیزیکی قرصها

براهنمائی استاد ارجمند و گرامی :

جناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی

نگارش :

شهره مجیبیان

سال تحصیلی : ۶۶-۱۳۶۵

تقديم به :

استاد عزیزوارجمند، جناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی
که در تهیه و تنظیم این پایان نامه رهنمودهای ارزنده‌ای به
اینجانب نمودند.

۱۰۰۲۵

با تشکر و سپاس از:

اساتید محترم هیئت قضات

تقدیم به :

روان پاک پدرم ، روحش شاد باد .

تقدیم به :

مادربزرگوارم ، که در راه به‌شمر رساندن فرزندان خود از

هیچ کوششی فروگذار ننموده است .

تقدیم به :

خواهر و برادران عزیزم .

باتشکرفراوان از:

- کارکنان بخش دارویی دانشکده داروسازی : آقای امیدی،

آقای شکراللهی و آقای میراسماعیلی .

- کارکنان بخش قرص سازی شرکت داروسازی حکیم، کـــه

امکانات لازم را جهت تهیه وساخت قرصهای مورد لزوم در اختیار

اینجانب قرار دادند.

- کارمندان آزمایشگاههای کنترل شرکت داروسازی ابوریحان

وپارس دارو، که امکانات لازم را جهت کنترلهای فیزیکی

قرصها در اختیار اینجانب قرار دادند.

(فهرست مطالب)

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
الف	پیشگفتار
هـ	مقدمه
۱	(بخش اول - کلیات)
۲	کلیاتی در مورد قرصها
۳	قرصهای متراکم (C.T.)
۴	کیفیت و مشخصات فیزیکی قرصهای متراکم
۵	وزن قرصها
۷	ضخامت قرصها
۸	آزمایش یکنواختی محتویات
۹	سختی قرصها
۱۰	فرسایش قرصها
۱۱	بازشدن قرصها
۱۵	حلالیت قرصها
۱۸	روشهای تهیه قرصها
۱۹	روش گرانولاسیون مرطوب
۱۹	توزین و مخلوط نمودن اجزای قرص
۲۱	آماده نمودن گرانولاسیون مرطوب
۲۲	الک کردن توده مرطوب بصورت گرانولها
۲۳	خشک کردن گرانولها
۲۴	الک کردن گرانولهای خشک شده
۲۵	لوبریکه کردن (افزافه نمودن ماده لوبریفیان)
۲۶	تولید قرص توسط تراکم گرانولها

(فهرست مطالب)

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۹	بازکننده‌ها
۳۰	روشهای افزودن موادبازکننده
۳۴	انواع بازکننده‌ها
۳۵	نشاسته
۳۸	مشتقات نشاسته
۳۹	نشاسته‌های ذرت ژلاتینه‌شده
۴۰	سدیم گلیکولات نشاسته
۴۰	سلولز
۴۱	مشتقات سلولز
۴۲	سدیم کربوکسی متیل سلولز
۴۳	میکروکریستالین سلولز
۴۵	آلژیناتها
۴۵	آلژینیک اسید
۴۶	صمغهای گیاهی
۴۷	صمغ Guar
۴۷	خاک رسها
۴۸	کائولین و بنتونیت
۴۸	ویگام
۴۹	مخلوطهای اسیدی - قلیائی (افروسان)
۵۰	بازکننده‌های جدید
۵۲	رزین تعویض‌کننده کاتیونی
۵۲	پلی مرهای Cross-Linked

(فهرست مطالب)

صفحه	عنوان
۵۲	پلی مر CLD
۵۳	پلی پلاسدون
۵۴	پلی مرسیکلودکسترین (CD)
۵۶	خلالیت و سهولت با زشدن قرص
۵۸	فاکتور با زشدن
۶۰	مکانیزم عمل با زکننده‌ها
۶۱	پدیده ^۶ سطحی
۶۱	الف - گرمای غوطه‌وری و قابلیت و توانایی مرطوب شدن
۶۳	ب - اثر جذب آب
۶۵	متورم شدن (با دکردن)
۶۸	تخلخل، خاصیت موئین، منافذ و خلل و فرج
۷۳	تغییر شکل (دفرماسیون)
۷۵	پیوند فیزیکی - شیمیایی
۷۷	خصوصیات ظاهری پردنیزولون
۷۷	فارماکوکینتیک پردنیزولون (جذب و سرنوشت)
۷۸	موارد استفاده ^۶ پردنیزولون (گلوکوکورتیکوئیدها)
۸۱	(بخش دوم - کارهای تجربی)
۸۲	فرمولاسیون قرص پردنیزولون
۸۳	روش گرانولاسیون مرطوب
۸۵	متراکم کردن قرصها
۸۷	آزمایشات فیزیکی برای کنترل قرصها

(فهرست مطالب)

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۸۷	۱- توزین
۸۷	۲- اندازه گیری سختی
۸۷	۳- اندازه گیری رطوبت مطلق
۸۷	۴- میزان فرسایش
۸۸	۵- زمان با زشدن
۸۸	۶- سرعت حلالیت
۸۹	طرز تهیه محلول استاندارد پیردنیزولون
۹۲	روش خطی کردن منحنی ها
۹۴	جداول شماره ۱
۱۰۲	جداول شماره ۲
۱۱۰	منحنی ها
۱۶۶	خلاصه و نتیجه
۱۷۴	منابع و مأخذ

(الف)

پیشگفتار:

در صنایع داروسازی جهان ، شکل داروئی قرص بیش از سایر اشکال داروئی تولید و عرضه میشود . قرصها اشکال داروئی جا مدی هستند که بیشترین مقدار (حدود ۷۰٪) فرم داروهای خوراکی را تشکیل میدهند . این ارجحیت بعلت مزایای فراوانی است که تهیه و مصرف قرصها ، در مقایسه با سایر اشکال داروئی موجود برای سازنده (از نظر فرمولاسیون) و بیماران مصرف کننده در بر دارد .

از جمله این مزایا میتوان به موارد زیر اشاره نمود:

- امکان بکار بردن مقادیر بسیار دقیق با اندازه گوناگون از مواد مؤثره داروئی .

- سهولت تجویز دوزهای صحیح از دارو .

- افزایش طول عمر مواد مؤثره داروئی .

- افزایش پایداری خواص فیزیکی ، شیمیائی و فیزیولوژیک دارو در

طول مدت نگهداری .

- سهولت رفع و برطرف نمودن مزه تلخ و یا تهوع آرویا غیر مطبوع

مواد داروئی (بوسیله روکش دادن) .

- عدم نیاز به مصرف الکل (در ساخت و فرمولاسیون اکثر اشکال

داروئی از الکل بعنوان یک حلال کمکی استفاده میشود) و در نتیجه

کاهش هزینههای تولید و همچنین رفع محدودیت مصرف در بیماران .

- سهولت حمل و نقل (بعلت سبکی وزن) و بسته بندی .

- سهولت دسترسی و تجویز .

- ارزش اقتصادی بالا (تولید قرص بعلت سرعت و احدث تولید شده در زمان

معین نسبت به سایر اشکال داروئی بیشتر است) و بازدهی تولید بیشتر .

(ب)

- سهولت در شناسایی داروی مورد مصرف (با وجود علائمی که در موقع پرس کردن بر روی آن حک میشود) .
ولیکن با وجود این مزایای فراوان ، قرصها معایبی نیز در بردارند که عبارتند از :

- محدودیت مصرف در اطفال .

- محدودیت مصرف در بیماران که قادر به بلعیدن نیستند .

- بهره دهی بدنی (Bioavailability) غیر مطمئن که بستگی زیادی به زمان باز شدن و حلالیت قرص و آزاد شدن و جذب مواد مؤثره دارویی در لوله گوارش دارد .

مصرف قرصها بعنوان یکی از اشکال دارویی از هزاران سال پیش متداول بوده ولی تهیه آنها بصورت امروزی از یکصدسال پیش شروع شده و دائما " روبه افزایش است .

بدنبال مطالعات قبلی که بر روی لوبریفیانها و چسبانندهها (آگلوتینانها) و اثرات آنها بر روی خواص فیزیکی قرصها ، صورت گرفت و نتایج حاصل از آنها در ۲ رساله جداگانه به ثبت رسید ، تصمیم گرفته شد مطالعات و بررسیهایی بر روی انواع مختلف و متفاوت مواد بازکننده که در فرمولاسیون قرصها با مقادیر و درصدهای وزنی مختلفی مصرف میشوند ، انجام شود ، لذا ، هدف از تدوین این پایان نامه ، تجربه و آزمایشی است هر چند ساده بر روی بازکنندههای مختلف قرصها و مشاهده اثراتی که کاربرد اینگونه مواد اضافی بر روی خواص فیزیکی قرص کامل شده از جمله : سختی ، فرسایش ، زمان باز شدن و سرعت حلالیت ، خواهد گذاشت ، و در نهایت بدست آوردن میزان و مقدار متعادل (اپتیمی) از هر یک از بازکنندههای بکار برده شده و معرفی قویترین بازکنندهای که

(ج)

سریعترین و کوتاهترین زمان بازشدن را تولید میکنند.

بدین لحاظ که نتایج حاصل از این مطالعه با یکدیگر قابل مقایسه و ارزشیابی و همچنین تا حدودی قابل تعمیم برای فرمولاسیون های گوناگون باشد، اینگونه مواد بازکننده را با مقادیر و درصد های وزنی مختلف در فرمولاسیون یک قرص مدل و نمونه، بکار بردیم.

بعنوان مدل و نمونه در ساخت کلیه قرصها از ماده مؤثره پردنیزولین استفاده گردید، چون بر طبق فارماکوپه میتوان سرعت و درصد حلالیت آنرا نسبت به زمان مستقیماً " از طریق ثبت مقدار جذب نوری محلولهای صاف شده حاصل از آن با کمک یک اسپکتروفوتومتر در محدوده طول موج ماورای بنفش (UV) و در فواصل زمانی مشخص از طریق رسم یک منحنی خطی استاندارد، بدست آورد.

با وجود آنکه تاکنون مقالات و کتب متعددی در رابطه با قرص سازی و فرمولاسیون انواع قرصها نوشته شده و تحقیقات و مطالعات بیشماری در ارزشیابی انواع حاملها و اکسیبیانهای مورد مصرف در ساخت قرصها، صورت گرفته، ولیکن هنوز مسائل گنگ و بغرنج و ناشناخته و حل نشده ای در این رابطه وجود دارد که اکثر آنها ناشی از بهره دهی بدن (Bioavailability) ناصحیح و ناقص قرصها است.

یک فرمولاسیون ضعیف و ناصحیح قرص قادر نخواهد بود که ماده مؤثره درمانی خود را در زمان مقرر و توصیه شده و مناسبی درون دستگاه گوارش آزاد کند تا اینکه حداکثر جذب در سریعترین زمان ممکن صورت گرفته و ماده دارویی به محل اثر خود رسیده و عمل درمانی خود را انجام دهد. لذا، از اینجاست میتوان به نقش حیاتی و مهمی که مواد بازکننده در فرمولاسیون قرص ایفا می کنند، پی برد.

(د)

تا زمانیکه قرصی بازنشود و اجزای آن جدا نگردد نمیتواند در مایعات گوارشی حل شود و تا زمانیکه عمل حل شدن ماده دارویی صورت نپذیرد عمل جذب و رسیدن دارو به محل اثر خود نیز صورت نخواهد گرفت. از این لحاظ، ارزیابی بازکننده‌های قوی و جدید سهم فعال و مهمی را در تحقیقات روی قرصها دارا است و جستجو برای یافتن بازکننده‌های قویتر و بهتر ادامه دارد و روز بروز بر تعداد اینگونه مواد افزوده میگردد.

با برقراری نظام نوین دارویی ایران و پیاده شدن طرح ژنریک در کشورمان و با توجه به این امر که یکی از اهداف اساسی این نظام خودکفایی نسبی صنایع دارویی ایران در امر تهیه و ساخت انواع اشکال دارویی مورد مصرف میباشد، میتوان بیش از پیش به اهمیت فرمولاسیون اشکال دارویی مختلف بویژه قرصها توسط کارخانجات داروسازی کشور پی برد. بنابراین تحقیقات در امر فرمولاسیون و تهیه داروهای مختلف و اصلاح فرمولهای دارویی موجود با توجه به پیشرفتهای علمی که در سراسر جهان در این زمینه صورت گرفته است، بایستی با اولویست خاص مورد توجه صنایع داروسازی کشور قرار گیرد.

امید است که این رساله و موضوع تحقیقی آن بتواند راهگشایی ارزنده و مفید در امر کاربرد عوامل بازکننده جهت فرمولاسیونهای بهتر و دقیق تر و بالنتیجه ایجاد حداکثر جذب و بهره دهی بدن (Bioavailability) مواد دارویی که هدف نهایی کلیه داروسازان متعهد و مسئول است، قرار بگیرد.

مقدمه :

قرصها علاوه بر ماده مؤثره یا درمانی، حاوی یک تعداد از مواد بی اثر نیز هستند، که بنام مواد اضافی یا حامل نامیده میشوند. این مواد بر طبق عملکرد و نقشی که در قرص ساخته شده ایفا می کنند، طبقه بندی شده اند.

گروه اول شامل آنها می هستند که به ایجاد مشخصات و خصوصیات رضایت بخش و مطلوب تراکم در فرمولاسیون کمک می کنند، و عبارتند از:

- ۱- پرکننده ها ، ۲- چسباننده ها (آگلوتینان ها) و ۳- لوبریفیکانها .

گروه دوم از مواد اضافی کمک می کنند تا قرص ساخته شده مشخصات مورد نظر فیزیکی را از خود نشان دهد. این گروه شامل:

- ۱- بازکننده ها،
- ۲- رنگها و درمورد قرصهای جویدنی : ۳- طعم دهنده ها و ۴- عوامل شیرین کننده .

اگرچه لغت بی اثر (اینرت) به اینگونه مواد اضافی اطلاق شده، ولیکن بطور واضح ثابت شده است که یک وابستگی مهم بین خواص اکسیپیانها و اشکال دارویی حاوی آنها وجود دارد. مطالعات پیمایش فرمولاسیون، اثر آنها را بر روی پایداری، بهره دهی بدنسی (Bioavailability) و روشهایی که اشکال دارویی تهیه میشوند، نشان میدهد.

از میان این مواد اضافی، بازکننده ها بجهت سهم عمده و مهمی که در فرمولاسیون قرصها دارا هستند، از اهمیت ویژه و قابل توجهی برخوردارند. اصولاً عنوان بازکننده به ماده یا موادی اطلاق میشود که بجهت تسهیل در باز شدن و شکسته شدن یک قرص پس از تجویز آن، در هنگام نیاز

(و)

به فرمولاسیون قرص اضافه میشوند.

عوامل بازکننده ممکن است قبل از گرانولاسیون اضافه شوند یا در حین مرحله لوبریکه کردن و قبل از متراکم شدن قرص اضافه شوند و یا ممکن است به هر دو طریق گفته شده (در هر دو مرحله) اضافه گردند. مؤثر بودن بسیاری از مواد بازکننده تحت تأثیر محل آنها در داخل قرص میباشد.

موادی که بعنوان بازکننده بکار میروند، بطور شیمیائی طبقه بندی شده و عبارتند از:

فرمهای مختلفی از نشاسته و مشتقات آن (نشاسته های تعدیل شده یا تغییر یافته)، سلولز خالص و تصفیه شده و مشتقات آن (متیل سلولز، سدیم کربوکسی متیل سلولز)، آلژیناتها (آلژینیک اسید)، صمغهای گیاهی (طبیعی و سنتتیک)، خاک رسها (سیلیکاتها آلومینیم و منیزیم کلوئیدال)، ترکیبات اسیدی - قلیائی و پلی مرهای Cross-Linked. قدیمی ترین و معمول و متداول ترین بازکننده های موجود، نشاسته های ذرت و سیب زمینی هستند که بخوبی خشک شده و بصورت پودر درآمده باشند. انواع مختلف نشاسته بدلیل کیفیت قابل قبول و قیمت نسبتاً پائین و از این لحاظ که بازکننده ای اینتر و بی اثر هستند، مورد مصرف جهانی و عمومی دارند. علاوه بر اینگونه بازکننده های شناخته شده و موجود، در چند سال اخیر تعدادی بازکننده قوی و جدید برای قرصها پیدا شدند، که جهت استفاده مورد توافق قرار گرفتند.

این مواد جدید چون در سطوح پائین (۲ تا ۴ درصد) بطور کامل مؤثر هستند، لذا میتوانند هنگامیکه زمانهای با زدن طولانی یا آهسته و کند ایجاد شکل میکنند بطور وسیعی بکار روند. از جمله این بازکننده های